

Dupilumab (eosinophile Ösophagitis)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-23

Version: 1.0

Stand: 28.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1587

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Dupilumab (eosinophile Ösophagitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.03.2023

Interne Projektnummer

A23-23

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- C. F. Dietrich

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

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jonas Goretzko
- Nadia Abu Rajab
- Erika Baumbach
- Petra Kohlepp
- Jona Lilienthal
- Daniela Preukschat
- Dorothea Sow
- Kathrin Wohlföhner

Schlagwörter

Dupilumab, Eosinophile Ösophagitis, Nutzenbewertung

Keywords

Dupilumab, Eosinophilic Esophagitis, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

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

1.2 Verlauf des Projekts

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

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

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.17
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.18
I 6 Literatur	I.19
I Anhang A Suchstrategien.....	I.20
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.21

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dupilumab	I.6
Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Dupilumab.....	I.11
Tabelle 5: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.18

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
DSQ	Dysphagia-Symptom-Questionnaire
EoE	eosinophile Ösophagitis
eos	Eosinophile
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
hpf	hochauflösendes Gesichtsfeld
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Q2W	Gabe alle 2 Wochen
QW	wöchentliche Gabe
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TCS	topische Kortikosteroide

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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 4 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dupilumab (Stand zum 17.01.2023)
- bibliografische Recherche zu Dupilumab (letzte Suche am 17.01.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Dupilumab (letzte Suche am 17.01.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Dupilumab (letzte Suche am 17.01.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Dupilumab (letzte Suche am 20.04.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die Studie EE-1774 [3] 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 randomisierte 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 Studienteilen 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. Patientinnen und Patienten, die eine solche Therapie in der Vergangenheit noch nicht hatten, mussten diese während der Screeningphase der Studie und vor der Ösophagusbiopsie zu Baseline nachholen.

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 folgende Behandlungsarme randomisiert:

- Placebo, 1-mal wöchentlich
- Dupilumab, 300 mg 1-mal wöchentlich (QW)

In Studienteil B (N = 240) wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1 auf folgende Behandlungsarme randomisiert:

- Placebo, 1-mal wöchentlich
- Dupilumab, 300 mg 1-mal wöchentlich (QW)
- Dupilumab, 300 mg alle 2 Wochen (Q2W)

Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten der Studienteile A und B auf die verschiedenen Behandlungsarme erfolgte stratifiziert nach Altersgruppe (12 bis 17 Jahre; \geq 18 Jahre) und Einnahme von PPI zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja; Nein).

Dupilumab wurde im QW-Arm gemäß den Vorgaben der Fachinformation verabreicht [4]. Die Dosierung im Dupilumab-Q2W-Arm entspricht hingegen nicht der Zulassung und ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Dies entspricht der Einschätzung des pU. 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. An die Behandlungsphase schloss sich eine 12-wöchige Nachbeobachtung an.

Ko-primäre Endpunkte der Studie waren der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Spitzenwert der Eosinophilen von \leq 6 eos/hpf zu Woche 24 sowie die Veränderung des DSQ-Gesamtscores zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte umfassten Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

Der pU stellt die Ergebnisse der Studienteile sowohl einzeln als auch in Form einer Metaanalyse dar. Für die Metaanalyse berücksichtigt er nur die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die entsprechend der zugelassenen Dosierung behandelt wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EE-1774 nicht umgesetzt

Der G-BA unterteilt das Anwendungsgebiet abhängig von der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten in 2 Fragestellungen.

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). Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. 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 [5-8] 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.

Darüber hinaus wird eine Hochdosis-PPI-Therapie laut S2k-Leitlinie zwar zur Behandlung der EoE empfohlen, allerdings sollte nach 8-12 Wochen eine Re-Evaluation der Therapie erfolgen und bei Nichtansprechen (= keine klinisch-histologische Remission) die Therapie gewechselt werden [2]. Ein Einschlusskriterium der Studie EE-1774 war das Nichtansprechen auf eine mindestens 8-wöchige Hochdosis-PPI-Therapie. Es erscheint daher gemäß S2k-Leitlinie nicht sinnvoll, Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen über die gesamte Studiendauer weiterhin einer Hochdosis-PPI-Therapie auszusetzen.

Zusammenfassend führte das Fehlen bedarfsgerechter Anpassungsmöglichkeiten der Therapie dazu, dass trotz fehlender klinisch-histologischer Remission eine Hochdosis-PPI-Therapie fortgeführt wurde und eine PPI-Standardtherapie zur Symptomkontrolle bei Patientinnen und Patienten ohne Hochdosis-PPI-Therapie nicht erlaubt war. Die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC ist in den vorgelegten Studienteilen A und B der Studie EE-1774 daher 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.

Fazit

Die Studienteile A und B der Studie EE-1774 sind nicht zur Beantwortung der beiden Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet, da – unabhängig von der fehlenden Einteilung der Studienpopulation in die jeweiligen Fragestellungen – die entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht umgesetzt sind.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. DGVS. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. 2023 [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-013l_S2k_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile_Oesophagitis_2023-03.pdf.
3. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. N Engl J Med 2022; 387(25): 2317-2330. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2205982>.
4. Sanofi. Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2023 [Zugriff: 10.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. AbZ-Pharma. Omeprazol AbZ magensaftresistente Hartkapseln [online]. 2019 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. AbZ-Pharma. Lansoprazol AbZ magensaftresistente Hartkapseln [online]. 2022 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Grünenthal. Nexium mups 20 mg/40 mg magensaftresistente Tabletten [online]. 2021 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. AAA-Pharma. Pantoprazol AAA 20 mg magensaftresistente Tabletten [online]. 2022 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Dupilumab

1. ClinicalTrials.gov

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

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR REGN668 OR REGN-668) AND eosinophilic esophagitis

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(dupilumab* OR SAR231893 OR SAR-231893 OR (SAR 231893) OR REGN668 OR REGN-668 OR (REGN 668)) AND eosinophilic*

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(dupilumab OR SAR231893 OR SAR-231893 OR SAR 231893 OR REGN668 OR REGN-668 OR REGN 668) AND eosinophilic

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Dosierung und Art der Anwendung

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

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei Patienten ab 12 Jahren beträgt 300 mg wöchentlich. Bei EoE-Patienten mit einem Körpergewicht unter 40 kg wurde die wöchentliche Gabe von Dupilumab 300 mg nicht untersucht.

Dupilumab ist für die Langzeitbehandlung bestimmt. Die Gabe von Dupilumab 300 mg wöchentlich wurde bis zu 52 Wochen untersucht. Eine Gabe über 52 Wochen hinaus wurde nicht untersucht.

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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten 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 Nieren-funktionsstörung 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 oder Prurigo nodularis wird keine körperrgewichtszuzogene Dosisanpassung empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dupilumab bei Kindern unter 12 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Dupilumab wird subkutan in den Oberschenkel oder das Abdomen injiziert, auöer 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.

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.

Gegenanzeigen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

wie im Placebo-Arm. In der Studie sind keine unerwünschten Wechselwirkungen zwischen den jeweiligen Totimpfstoffen und Dupilumab festgestellt worden.

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

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

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

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 Vorsichtsmaßnahme für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

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

Risk-Management-Plan

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

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 H, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 H, Abschnitt 3.3) ...	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Literatur.....	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
EUREOS	European-Society-of-Eosinophilic-Oesophagitis
EoE	eosinophile Ösophagitis
eos/hpf	Eosinophile pro hochauflösendem Gesichtsfeld
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PPI-REE	PPI-responsive Eosinophilie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TCS	topische Kortikosteroide

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Dupilumab. Demnach ist Dupilumab gemäß dem für die vorliegende Bewertung relevanten neu zugelassenen Anwendungsgebiet angezeigt zur Behandlung der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt [1].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

- Erwachsene mit EoE, für die eine Behandlung mit Budesonid noch infrage kommt, weil sie noch kein Budesonid bekommen haben (Fragestellung 1)¹
- Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie² unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (Fragestellung 2)³

Diese Unterteilung erfolgte nach Einreichung des Dossiers, sodass in Modul 3 H keine Angaben je Fragestellung vorliegen, sondern für die gesamte Zielpopulation.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

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

¹ Erwachsene, die zuvor nicht mit Budesonid behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Budesonid auch nicht infrage kommt, fallen unter Fragestellung 2.

² Unter konventioneller medikamentöser Therapie werden gemäß S2k-Leitlinie zur gastroösophagealen Refluxkrankheit und EoE der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [2] topische Kortikosteroide (TCS) und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) gefasst.

³ Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 sind nicht von der Fragestellung 2 umfasst.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Personenzahl)
1	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in Deutschland im Jahr 2021	-	73 886 384
2	Prävalenz der EoE	34,2 pro 100 000	25 269
3	Patientinnen und Patienten, die sowohl auf PPI als auch auf TCS unzureichend angesprochen haben	17,57 %–19,61 %	4440–4955
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,98 %	3906–4359

EoE: eosinophile Ösophagitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PPI: Protonenpumpeninhibitoren; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCS: topische Kortikosteroide

Schritt 1: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in Deutschland im Jahr 2021

Der pU ermittelt zunächst auf Basis einer Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum Stichtag 31.12.2021 durch das Statistische Bundesamt [3] die Anzahl der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren in der deutschen Gesamtbevölkerung. Insgesamt gibt er eine Anzahl von 73 886 384 Personen in einem Alter ab 12 Jahren an.

Schritt 2: Prävalenz der EoE

Da laut pU keine epidemiologischen Kennzahlen zur EoE in Deutschland vorliegen, zieht er zur Abschätzung der Prävalenz der EoE in Deutschland eine systematische Übersichtsarbeit von Navarro et al. (2019) [4] mit Daten aus Nordamerika, Europa, Australien und Südamerika heran. Hierfür wurden Publikationen aus 3 elektronischen Datenbanken bis September 2018 identifiziert. Dabei wurden 24 Studien mit Angaben zur Prävalenz der EoE bei Erwachsenen und Kindern in die Analyse eingeschlossen. Insgesamt ergab sich eine gepoolte Gesamtprävalenzrate der EoE bei Erwachsenen und Kindern von 34,2 Fällen pro 100 000 Einwohner, die der pU für seine weiteren Berechnungen zugrunde legt.

Der pU überträgt die Prävalenzrate von 34,2 pro 100 000 Einwohner auf Schritt 1. Demzufolge berechnet er eine Anzahl von 25 269 Patientinnen und Patienten mit EoE.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die sowohl auf PPI als auch auf TCS unzureichend angesprochen haben

Der pU operationalisiert den Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, über den Anteil der Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und topische Kortikosteroide (TCS) angesprochen haben. Hierbei berechnet der pU eine Anteilsspanne von 17,57 % bis 19,61 % [5,6] für diejenigen Patientinnen und Patienten, die sowohl auf PPI als auch auf TCS unzureichend angesprochen haben.

Die Obergrenze der Spanne ermittelt der pU aus einer Studie von Laserna-Mendieta et al. aus dem Jahr 2020 [6], in der das Therapieansprechen von Patientinnen und Patienten mit EoE auf Diäten, TCS und PPI untersucht wurde. Für die Studie wurden die Daten der multizentrischen EoE-CONNECT-Datenbank ausgewertet, ein europäisches Register mit Gründung im Jahr 2016, in welches Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene mit bestätigter Diagnose einer EoE aus Spanien und Italien eingeschlossen wurden. Hierbei wurden nur diejenigen Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen, die mindestens 1 der oben genannten therapeutischen Interventionen erhalten haben. Zum Zeitpunkt der Auswertung (02.07.2019) lagen Daten zu 589 bzw. 344 Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Erstlinientherapie bzw. Zweitlinientherapie vor. Der pU berechnet aus den publizierten Anteilswerten der Patientinnen und Patienten mit klinisch-histologischem Ansprechen nach einer mindestens 6- bis zu 12-wöchigen Therapie die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten, welche weder in der Erstlinien- noch in der Zweitlinientherapie auf PPI bzw. TCS angesprochen haben. Dabei geht er folgendermaßen vor:

- Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen auf PPI in der Erstlinie (49,8 %) multipliziert mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten, welche in der Zweitlinie nicht auf TCS angesprochen haben (19,4 %), ergibt einen Anteilswert von 9,66 % und
- Anteil der Patientinnen und Patienten ohne Ansprechen auf TCS in der Erstlinie (32,3 %) multipliziert mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten, welche in der Zweitlinie nicht auf PPI angesprochen haben (30,8 %), ergibt einen Anteilswert von 9,95 %.

Der pU summiert die beiden Anteilswerte der Therapiesequenzen (9,66 % und 9,95 %) und ermittelt somit als Obergrenze einen Anteilswert von 19,61 % für Patientinnen und Patienten, die weder auf PPI noch auf TCS in jeglicher Reihenfolge angesprochen haben.

Für die Untergrenze greift der pU auf die Ergebnisse der Zulassungsstudie zu dem TCS Budesonid [5] zurück. In dieser randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-3-Studie wurden 88 erwachsene Patientinnen und Patienten (davon n = 59 mit Budesonid behandelt) aus Europa über einen Zeitraum von November 2015 bis Oktober 2016 eingeschlossen, bei denen eine aktive EoE vorlag und die refraktär gegenüber einer

Behandlung mit einem PPI waren. Der pU greift auf einen berichteten Anteilswert von 84,7 % für diejenigen Patientinnen und Patienten zurück, die nach einer mindestens 6- bis zu 12-wöchigen Behandlung mit Budesonid eine klinisch-histologische Remission erreichten. Im Umkehrschluss sprachen 15,3 % derjenigen Patientinnen und Patienten, die refraktär gegenüber PPI waren, folglich nicht auf Budesonid an. Da der Studie nur Anteilswerte für Patientinnen und Patienten zu entnehmen sind, die nach Refraktärität gegenüber PPI, unzureichend auf Budesonid angesprochen haben, greift der pU für seine weiteren Berechnungen auf die oben berichteten Anteilswerte aus Laserna-Mendieta et al. [6] zurück (Anteil ohne Ansprechen auf PPI in der Erstlinie: 49,8 %, dem pU zufolge davon 15,3 % [siehe oben] ohne Ansprechen auf Budesonid [Ergebnis: 7,62 %] plus Anteil ohne Ansprechen von TCS in der Erstlinie und ohne Ansprechen von PPI in der Zweitlinie [9,95 %]). Als Ergebnis veranschlagt der pU für die Untergrenze einen Anteilswert von 17,57 % für Patientinnen und Patienten, die weder auf PPI noch auf TCS in jeglicher Reihenfolge angesprochen haben.

Der pU überträgt die ermittelte Spanne (17,57 % bis 19,61 %) auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 und berechnet so eine Anzahl von 4440 bis 4955 Patientinnen und Patienten, die sowohl auf PPI als auch auf TCS unzureichend angesprochen haben.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Um einen GKV-Anteil für Personen ab 12 Jahren zu ermitteln, greift der pU auf die Daten des Bundesamtes für Soziale Sicherung zum Risikostrukturausgleich aus dem Jahr 2021 [7] zurück. Zunächst bestimmt der pU anhand der Versichertentage die Anzahl der Personen unter 12 Jahren in der GKV. Anschließend zieht er diese von der Gesamtzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2021 [8] ab und ermittelt eine Anzahl von 65 002 071 GKV-versicherten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Diese setzt er ins Verhältnis zu der Bevölkerungsanzahl der Personen ab 12 Jahren in Deutschland zum Stichtag 31.12.2021 (73 886 384 Personen) [3] und berechnet daraus einen GKV-Anteil von 87,98 %. Übertragen auf die Spanne aus Schritt 3 ergeben sich dem pU zufolge insgesamt 3906 bis 4359 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Allerdings liegen in der Herleitung methodische Schwächen vor, die im Folgenden beschrieben werden und durch die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet ist.

Zu Schritt 2: Prävalenz der EoE

Der pU legt eine systematischen Übersichtsarbeit von Navarro et al. (2019) [4] zugrunde und entnimmt dieser eine gepoolte Prävalenzrate für Kinder und Erwachsene mit EoE. Diese

methodische Herangehensweise birgt Unsicherheit, da in Abhängigkeit vom Alter, von der Region und der zugrunde gelegten Definition des Krankheitsbildes abweichende Angaben zur Prävalenz zu entnehmen sind. Es werden von der systematischen Übersichtsarbeit auch europäische populationsbasierte Studien mit niedrigeren Prävalenzraten umfasst [4], allerdings liegen dort Daten mit einer eingeschränkten Aktualität aufgrund des Erhebungszeitraums [9,10] vor und / oder Fälle mit PPI-responsiver Eosinophilie (PPI-REE) wurden zur Prävalenzermittlung nicht berücksichtigt [10], die für die aktuelle Definition des Krankheitsbildes jedoch zu berücksichtigen sind. Durch die Weiterentwicklung der Diagnosekriterien der EoE ab 2017 gemäß der European-Society-of-Eosinophilic-Oesophagitis(EUREOS)-Leitlinie [11,12] werden zusätzlich Patientinnen und Patienten mit einer PPI-REE in die Definition einer EoE eingeschlossen. Werden nur diejenigen Studien mit der neuesten Definition ab 2017 berücksichtigt, so ergeben sich höhere Prävalenzangaben. Betrachtet man generell die Prävalenzangaben im Zeitverlauf unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Krankheitsdefinitionen, so ist ein deutlicher Anstieg der Prävalenzrate zu entnehmen (siehe hierzu Tabelle 1 in [4]).

Zusammenfassend wäre bei der Ermittlung der Prävalenz eine Spanne unter besonderer Berücksichtigung von Studien mit aktueller Krankheitsdefinition geeigneter gewesen, um den beschriebenen Unsicherheiten besser Rechnung tragen zu können.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die sowohl auf PPI als auch auf TCS unzureichend angesprochen haben

Um diejenigen Patientinnen und Patienten zu erfassen, für die eine Therapie mit Dupilumab im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommt, berücksichtigt der pU die Fälle, welche sowohl unzureichend auf PPI als auch TCS angesprochen haben. Damit nimmt er eine Einschränkung vor, die sich nicht aus der Fachinformation [1] ergibt. Es erfolgte daher am 18.04.2023 eine Anfrage beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Auf Basis der Antwort vom 19.04.2023 wird für die vorliegende Bewertung davon ausgegangen, dass Dupilumab auch für Patientinnen und Patienten indiziert ist, die lediglich auf 1 konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Diese sind in der Herleitung der Patientenzahlen durch den pU nicht berücksichtigt. Hinzukommend bleiben weitere im Anwendungsgebiet [1] genannte Patientengruppen (Patientinnen und Patienten, die eine konventionelle medikamentöse Therapie nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt) in den Berechnungen des pU unberücksichtigt.

Es kann aus den oben genannten Gründen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle medikamentöse Therapie auch höher liegen als vom pU veranschlagt. Zudem ist unklar, inwieweit die heutigen Behandlungen in Deutschland von denjenigen abweichen, die die Population in der Studie von Laserna-Mendieta et al. [6] in der Erst- und Zweitlinie erhalten hatten. Beispielsweise erhielten von

den 589 Patientinnen und Patienten nur 75 eine Behandlung mit TCS als Erstlinientherapie und von diesen wiederum nur 2 den Wirkstoff Budesonid als Erstlinientherapie. Die aktuelle Versorgungssituation und entsprechend auch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen im Betrachtungsjahr können abweichen, zumal neben Dupilumab Budesonid der einzige Wirkstoff ist, der in Deutschland explizit für die Behandlung der EoE bei Erwachsenen zugelassen ist [13].

Der pU berechnet Anteilswerte für unzureichendes Ansprechen auf Basis von klinisch-histologischem Ansprechen, das in der Studie von Laserna-Mendieta (2020) [6] definiert war als gleichzeitige Kombination von symptomatischer Remission (Rückgang des Dysphagia-Symptoms-Score nach der Therapie um mehr als 50 % gegenüber dem Ausgangswert) oder Verbesserung (Rückgang des Dysphagia-Symptoms-Score um bis zu 50 % gegenüber dem Ausgangswert) und allen Graden histologischer Remission (Spitzenwert <15 Eosinophile pro hochauflösendem Gesichtsfeld [eos/hpf]) nach der Therapie. Es ergibt sich eine Unsicherheit, da keine einheitliche Definition des unzureichenden Ansprechens vorliegt. Beispielsweise wurden – abweichend vom oben beschriebenen Vorgehen des pU – in die Zulassungsstudie EE-1774 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nach einer mindestens 8-wöchigen Behandlung mit einem hochdosierten PPI entweder vor oder während des Screeningzeitraums mindestens 15 intraepitheliale eos/hpf und einen Score im Dysphagia-Symptom-Fragebogen von ≥ 10 auf einer Skala von 0 bis 84 aufwiesen [1].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU führt aus, dass sich keine wesentlichen Änderungen der Anzahl prävalenter Erwachsener und Jugendlicher mit EoE innerhalb der nächsten Jahre ergeben.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Dupilumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie ^b unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, davon:	3906–4359 ^a	Die vom pU ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ eine potenziell abweichende Prävalenzrate unter Berücksichtigung der aktuellsten Krankheitsdefinition, ▪ eine Einschränkung auf unzureichendes Ansprechen gegenüber 2 statt mindestens 1 Wirkstoffklasse(n) im Rahmen einer konventionellen medikamentösen Therapie und ▪ eine fragliche Übertragbarkeit der Anteilswerte zum unzureichenden Ansprechen auf die aktuelle Versorgungssituation.
	Erwachsene mit EoE, für die eine Behandlung mit Budesonid noch infrage kommt, weil sie noch kein Budesonid bekommen haben ^c (Fragestellung 1)	k. A.	Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag keine Trennung nach den Fragestellungen 1 und 2 (siehe Abschnitt II 1.1) vor, sodass in Modul 3 H k. A. zur Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung vorliegen.
	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie ^b unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt ^d (Fragestellung 2)	k. A.	
<p>a. Angabe des pU b. Unter konventioneller medikamentöser Therapie werden gemäß S2k-Leitlinie [2] TCS und PPI gefasst. c. Erwachsene, die zuvor nicht mit Budesonid behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Budesonid auch nicht infrage kommt, fallen unter Fragestellung 2. d. Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 sind nicht von der Fragestellung 2 umfasst.</p> <p>EoE: eosinophile Ösophagitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; PPI: Protonenpumpeninhibitoren; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TCS: topische Kortikosteroide</p>			

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 H (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für Dupilumab benannt:

- Erwachsene mit EoE, für die eine Behandlung mit Budesonid noch infrage kommt, weil sie noch kein Budesonid bekommen haben (Fragestellung 1):
 - Budesonid
- Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (Fragestellung 2):
 - Best supportive Care (BSC)

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag keine Trennung nach den Fragestellungen vor. Der pU liefert daher Angaben zu den Kosten von Budesonid pro Patientin bzw. Patient der gesamten GKV-Zielpopulation. In der vorliegenden Bewertung werden diese Angaben für die Fragestellung 1 kommentiert, da sich aus der Fachinformation von Budesonid [13] keine unterschiedlichen Kosten im Vergleich zwischen der gesamten GKV-Zielpopulation und der Population der Fragestellung 1 ergeben. Zu den Kosten von BSC liegen in Modul 3 H keine Angaben vor, da BSC erst nach Dossiereinreichung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde.

Als BSC wird in der vorliegenden Bewertung diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Jahrestherapiekosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,13]. Da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Dupilumab [1] rundet der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle 52 Zyklen ab. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine etwas höhere Anzahl von 52,1 Behandlungen pro Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Dupilumab und Budesonid entsprechen den Fachinformationen [1,13] unter Berücksichtigung der von ihm veranschlagten Anzahl an Behandlungen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Dupilumab und Budesonid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Dupilumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 33 940,92 €, welche ausschließlich Arzneimittelkosten beinhalten. Diese sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Budesonid, die ausschließlich aus Arzneimittelkosten bestehen, sind plausibel.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Dupilumab	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie ^a unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	33 940,92 ^b	0 ^b	0 ^b	33 940,92 ^b	Die Angaben sind für die vom pU veranschlagte Anzahl an Behandlungen plausibel.
Budesonid	Erwachsene mit EoE, für die eine Behandlung mit Budesonid noch infrage kommt, weil sie noch kein Budesonid bekommen haben ^c (Fragestellung 1)	1971,29–3396,03 ^d	0 ^d	0 ^d	1971,29–3396,03 ^d	Die Angaben sind plausibel.
BSC	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie ^a unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt ^e (Fragestellung 2)	k. A. ^f				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Unter konventioneller medikamentöser Therapie werden gemäß S2k-Leitlinie [2] topische Kortikosteroide und Protonenpumpeninhibitoren gefasst. b. Angabe des pU c. Erwachsene, die zuvor nicht mit Budesonid behandelt wurden und für die eine Behandlung mit Budesonid auch nicht infrage kommt, fallen unter Fragestellung 2. d. vom pU pro Patientin bzw. Patient der gesamten GKV-Zielpopulation ausgewiesen, jedoch in der vorliegenden Bewertung für die Fragestellung 1 kommentiert, da sich aus der Fachinformation von Budesonid [13] keine unterschiedlichen Kosten im Vergleich zwischen der gesamten GKV-Zielpopulation und der Population der Fragestellung 1 ergeben e. Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 sind nicht von der Fragestellung 2 umfasst. f. da BSC erst nach Dossiereinreichung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde</p> <p>BSC: Best supportive Care; EoE: eosinophile Ösophagitis; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten mit EoE, für die eine Behandlung mit Dupilumab infrage kommt, bereits aufgrund weiterer vom Wirkstoff umfasster Anwendungsgebiete (atopische Dermatitis, Asthma, chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen) [1] mit Dupilumab behandelt wird. Er macht weiterhin Angaben zu Kontraindikationen sowie Therapieabbrüchen und gibt an, dass die EoE regelhaft ambulant behandelt wird, sodass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die im stationären Bereich mit Dupilumab behandelt werden, laut pU als vernachlässigbar eingeschätzt wird.

II 3 Literatur

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

1. Sanofi. Fachinformation: Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2023 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Dgvs. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) [online]. 2023 [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-013l_S2k_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile_Oesophagitis_2023-03.pdf.
3. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes 2021 (EVAS-Nr. 12411-0005) [online]. 2023 [Zugriff: 19.01.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1674142524054#abreadcrumb>.
4. Navarro P, Arias Á, Arias-González L et al. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49(9): 1116-1125. <https://dx.doi.org/10.1111/apt.15231>.
5. Lucendo AJ, Miehle S, Schlag C et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019; 157(1): 74-86.e15. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.025>.
6. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Savarino E et al. Efficacy of Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Real-World Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(13): 2903-2911.e4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.024>.
7. Bundesamt für Soziale Sicherung. GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2021 (Stand: 11.01.2023) [online]. 2021 [Zugriff: 19.01.2023]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2010 bis 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 19.01.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.

9. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA et al. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(7): 662-670. <https://dx.doi.org/10.1111/apt.13129>.
10. Giriens B, Yan P, Safroneeva E et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis in Canton of Vaud, Switzerland, 1993-2013: a population-based study. *Allergy* 2015; 70(12): 1633-1639. <https://dx.doi.org/10.1111/all.12733>.
11. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017; 5(3): 335-358. <https://dx.doi.org/10.1177/2050640616689525>.
12. Miehlke S, Schlag C, Storr M et al. [Eosinophilic Esophagitis Update: New Guidelines of the European Study Group EUREOS]. *Z Gastroenterol* 2018; 56(2): 139-150. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-121349>.
13. Dr. Falk Pharma. Jorveza 0,5 mg/1 mg Schmelztabletten [online]. 2022 [Zugriff: 17.04.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.