

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Dupilumab (Dupixent<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.03.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	30

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

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE ....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Atopische Dermatitis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen ( <i>Chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i> )
DSQ	<i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i>
EoE	Eosinophile Ösophagitis ( <i>Eosinophilic Esophagitis</i> )
EoE-IQ	<i>EoE-Impact Questionnaire</i>
EoE-SQ	<i>EoE-Symptom Questionnaire</i>
eos	Eosinophile
EOS	Ösophageale intraepitheliale Eosinophile
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hpf	Hochauflösendes Gesichtsfeld ( <i>high power field</i> )
ICS	Inhalative Kortikosteroide ( <i>Inhalative Corticosteroids</i> )
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i>
PGIS	<i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i>
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PT	Bevorzugter Begriff ( <i>Preferred Term</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SOC	System-Organ-Klasse ( <i>System Organ Class</i> )
TCS	Topische Kortikosteroide ( <i>Topical Corticosteroids</i> )
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Lützowstraße 107 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Sanofi Winthrop Industrie
<b>Anschrift:</b>	82 avenue Raspail 94250 Gentilly Frankreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>Dupixent<sup>®</sup> 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 (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Verweis auf Abschnitt 5.1:  <u>Klinische Wirksamkeit bei eosinophiler Ösophagitis (EoE)</u>            In den TREET Teilen A und B musste bei allen eingeschlossenen Patienten zuvor eine konventionelle medikamentöse Therapie (Protonenpumpenhemmer) versagt haben. 74 % waren vor Studienaufnahme mit einer anderen konventionellen medikamentösen Therapie (orale topische Kortikosteroide) behandelt worden. In TREET Teil B waren 49 % der mit oralen topischen Kortikosteroiden behandelten Patienten unzureichend therapiert, haben diese nicht vertragen oder diese waren kontraindiziert.</p>	23.01.2023	H
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen <sup>a</sup> , die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	26.09.2017
Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.  Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u> In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit $\geq 150$ Zellen/ $\mu\text{l}$ und/oder FeNO-Werte $\geq 20$ ppb. In den Studien DRI12544 und QUEST umfassten die präspezifizierten Subgruppenanalysen Eosinophilen-(EOS-)Werte im Blut von $\geq 150$ und $\geq 300$ Zellen/ $\mu\text{l}$ sowie FeNO-Werte von $\geq 25$ und $\geq 50$ ppb.	06.05.2019
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Jugendlichen <sup>a</sup> ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	01.08.2019
Dupixent ist angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	24.10.2019
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern <sup>b</sup> von 6 bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	25.11.2020
Dupixent ist angezeigt als Add-on-Erhaltungstherapie bei Kindern von 6 bis 11 Jahre mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), siehe Abschnitt 5.1, das trotz mittel- bis hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.	04.04.2022

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Verweis auf Abschnitt 5.1: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Asthma</u> In den Behandlungsleitlinien für Asthma ist eine Typ-2-Inflammation definiert als eine Eosinophilie mit $\geq 150$ Zellen/ $\mu\text{l}$ und/oder FeNO-Werte $\geq 20$ ppb. (...) Die Wirksamkeit wurde in Populationen mit Typ 2-Inflammation anhand der Eosinophilenzahl im Blut $\geq 150$ Zellen/ $\mu\text{l}$ oder FeNO $\geq 20$ ppb beurteilt.	
Dupixent ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	12.12.2022
Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern <sup>b</sup> von 6 Monaten bis 5 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	15.03.2023
a: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Erstzulassung am 26.09.2017 bezieht sich allerdings nur auf die Erwachsenen, die Zulassungserweiterung am 01.08.2019 nur auf die Jugendlichen. b: Wortlaut der Fachinformation: „Dupixent wird angewendet zur Behandlung von schwerer atopischer Dermatitis bei Kindern von 6 Monaten bis 11 Jahre, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.“ Die Zulassungserweiterung am 25.11.2020 bezieht sich allerdings nur auf Kinder von 6 bis 11 Jahren, die Zulassungserweiterung am 15.03.2023 auf Kinder von 6 Monaten bis 5 Jahren.	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
H	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren (Körpergewicht $\geq 40$ kg) mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Die zVT wurde durch den G-BA im Beratungsgespräch am 13.05.2022 unter der Vorgangsnummer 2022-B-054 festgelegt.

Hierbei wurde folgende zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet<sup>1</sup> benannt:

---

<sup>1</sup> Wortlaut des zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs geplanten Anwendungsgebiets: „Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind oder für die eine solche Therapie aufgrund von Intoleranz oder Kontraindikation nicht in Frage kommt.“ Sanofi-Aventis Deutschland GmbH geht davon aus, dass die vom G-BA festgelegte zVT ebenso für den zugelassenen Wortlaut des Anwendungsgebiets gilt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- „*Therapie nach ärztlicher Maßgabe*“

Laut Ausführungen des G-BA im Beratungsgespräch wird davon ausgegangen, dass im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine leitlinienkonforme Behandlung der Patienten einer adäquaten Behandlung der EoE entspricht. Weiterhin führte der G-BA aus, dass Budesonid und PPI als mögliche Komparatoren im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Frage kommen können.

Es wird davon ausgegangen, dass die Zielpopulation Patienten umfasst, die mit topischen Kortikosteroiden (TCS) nicht ausreichend kontrolliert sind, bzw. für die TCS nicht geeignet sind. Laut Aussage des G-BA ist davon auszugehen, dass, sofern von den eingeschlossenen Patienten auch solche Patienten umfasst sind, die bisher noch keine Therapie mit Kortikosteroiden erhalten haben oder die zuvor auf eine Therapie mit Kortikosteroiden ansprachen, bei diesen Patienten eine Therapie mit TCS entsprechend den Leitlinienempfehlungen geeignet sein kann. Eine Anpassung der Therapie sollte laut G-BA während der Studie möglich sein. Aus Sicht von Sanofi stellt neben Budesonid auch Fluticason eine geeignete Therapieoption dar, da beide Wirkstoffe, gemessen an der klinischen und histologischen Ansprechrate bei EoE-Patienten, gleichermaßen wirksam zur Behandlung der EoE sind.

Weiterhin wird nach Aussage des G-BA davon ausgegangen, dass eine endoskopische Dilatation vereinzelt bei refraktären Fällen und bei Vorhandensein von Strikturen eingesetzt wird. Eine endoskopische Dilatation wird demnach nicht als regelhafte Therapieoption angesehen, sondern sollte beispielsweise bei Komplikationen als mögliche Behandlungsmaßnahme zur Verfügung stehen.

Die vom G-BA festgelegte zVT wird im vorliegenden Dossier umgesetzt.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE im vorliegenden Dossier beruht auf der IPD-Meta-Analyse der beiden Studienteile A und B der Phase-III-Studie EE-1774.

In den Studienteilen A und B wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Dupilumab + Hintergrund- und Notfalltherapie im Vergleich zu Placebo + Hintergrund- und Notfalltherapie anhand von patientenrelevanten Endpunkten untersucht. Während der gesamten Studiendauer konnten Patienten, bei denen aufgrund nicht-tolerierbarer EoE-Symptome eine solche Therapie nach Ermessen des Prüfarztes indiziert war, eine Notfalltherapie mit TCS, SCS oder eine Ösophagusdilatation erhalten. Alle eingeschlossenen Patienten hatten zudem eine mindestens achtwöchige Behandlung mit Hochdosis-PPI in der Vergangenheit oder während des Screenings. Durch diese leitliniengerechten Hintergrund- und Notfalltherapien, die als mögliche Behandlungsoptionen etabliert sind, spiegelt die Studie den Versorgungsalltag der EoE-Patienten in Deutschland wider. Die zVT wird somit durch die vorhandenen Hintergrund- und Notfalltherapien hinreichend umgesetzt. Die patientenrelevanten Endpunkte der Studie lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität als Teil der Sicherheit erhoben wurde.

In diesem Dossier werden die Ergebnisse für die 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, dargestellt. Tabelle 1-7 zeigt eine Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und das Ausmaß des Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE.

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte zeigt die IPD-Meta-Analyse der Studie EE-1774 zu Woche 24 für Dupilumab in zahlreichen untersuchten Morbiditätsendpunkten sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine statistisch signifikante und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
<b>Mortalität</b>			
Anzahl UE mit Todesfolge		Keine Ereignisse aufgetreten	Größerer oder geringerer Nutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>			
<b>Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS)</b>			
Anteil der Patienten mit Spitzenwert der EOS von $\leq 6$ eos/hpf	OR	23,64 [9,89; 56,55]; $< 0,0001$	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	RR	<b>9,52 [4,53; 19,98]; <math>&lt; 0,0001</math></b>	
	RD	54,67 [44,81; 64,52]; $< 0,0001$	
<b>DSQ</b>			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 12,6$ Punkte im DSQ-Gesamtscore (Fragen 2 und 3)	OR	2,99 [1,75; 5,12]; $< 0,0001$	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
	RR	<b>1,72 [1,31; 2,25]; <math>&lt; 0,0001</math></b>	
	RD	26,57 [13,83; 39,30]; $0,0001$	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 21$ Punkte im modifizierten DSQ-Gesamtscore (Fragen 2,3 und 4)	OR	3,30 [1,92; 5,67]; $< 0,0001$	
	RR	<b>2,00 [1,46; 2,76]; <math>&lt; 0,0001</math></b>	
	RD	28,25 [15,84; 40,67]; $< 0,0001$	
Veränderung des DSQ-Gesamtscores (Fragen 2 und 3) zum Ausgangswert	MWD	-10,47 [-14,277; -6,670]; $< 0,0001$	
	Hedges'g	<b>-0,72 [-0,980; -0,458]</b>	
Veränderung des modifizierten DSQ-Gesamtscores (Fragen 2, 3 und 4) zum Ausgangswert	MWD	-14,68 [-20,081; -9,272]; $< 0,0001$	
	Hedges'g	<b>-0,71 [-0,968; -0,447]</b>	
Veränderung der Frage 4 (Schmerz) des DSQ zum Ausgangswert	MWD	-4,31 [-6,200; -2,413]; $< 0,0001$	
	Hedges'g	<b>-0,59 [-0,854; -0,332]</b>	
<b>EoE-SQ</b>			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 4,7$ Punkte im EoE-SQ-Schweregrad-Score	OR	1,39 [0,81; 2,38]; 0,2304	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	RR	1,24 [0,88; 1,76]; 0,2151	
	RD	7,65 [-4,75; 20,05]; 0,2258	
Veränderung des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-1,97 [-3,251; -0,679]; 0,0027	
	Hedges'g	-0,43 [-0,705; -0,147]	
Veränderung des Symptoms	MWD	-0,77 [-1,358; -0,172]; 0,0115	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Brustschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	Hedges'g	-0,36 [-0,632; -0,080]	
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,27 [-0,758; 0,218]; 0,2787	
	Hedges'g	-0,15 [-0,435; 0,125]	
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Schweregrad-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,98 [-1,539; -0,412]; 0,0007	
	Hedges'g	<b>-0,49 [-0,770; -0,206]</b>	
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 3,2$ Punkte im EoE-SQ-Häufigkeits-Score	OR	1,87 [1,05; 3,30]; 0,0325	
	RR	<b>1,54 [1,04; 2,29]; 0,0315</b>	
	RD	13,34 [1,33; 25,35]; 0,0304	
Veränderung des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-1,64 [-2,384; -0,890]; < 0,0001	
	Hedges'g	<b>-0,61 [-0,891; -0,332]</b>	
Veränderung des Symptoms Brustschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,31 [-0,543; -0,077]; 0,0092	
	Hedges'g	-0,37 [-0,642; -0,091]	
Veränderung des Symptoms Bauchschmerzen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,20 [-0,417; 0,018]; 0,0721	
	Hedges'g	-0,26 [-0,534; 0,023]	
Veränderung des Symptoms brennendes Gefühl in der Brust des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,49 [-0,722; -0,249]; < 0,0001	
	Hedges'g	<b>-0,58 [-0,856; -0,296]</b>	
Veränderung des Symptoms „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“ des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,36 [-0,639; -0,090]; 0,0092	
	Hedges'g	-0,37 [-0,649; -0,092]	
Veränderung des Symptoms Erbrechen des EoE-SQ-Häufigkeits-Scores zum Ausgangswert	MWD	-0,33 [-0,489; -0,174]; < 0,0001	
	Hedges'g	<b>-0,58 [-0,853; -0,303]</b>	
<b>Dysphagie-PGIC</b>			
Anteil der Patienten mit jeglicher Verbesserung im	OR	4,81 [2,59; 8,94]; < 0,0001	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
	RR	<b>1,55 [1,30; 1,85]; &lt; 0,0001</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen	
Dysphagie-PGIC (Dysphagie-PGIC = 0, 1 oder 2)	RD	30,54 [19,60; 41,47]; < 0,0001		
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 oder 1 („sehr viel besser“ oder „viel besser“)	OR	4,58 [2,64; 7,94]; < 0,0001		
	RR	<b>2,07 [1,56; 2,74]; &lt; 0,0001</b>		
	RD	35,97 [24,22; 47,72]; < 0,0001		
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIC = 0 („sehr viel besser“)	OR	4,68 [2,45; 8,91]; < 0,0001		
	RR	<b>2,99 [1,84; 4,84]; &lt; 0,0001</b>		
	RD	28,34 [17,67; 39,01]; < 0,0001		
<b>Dysphagie-PGIS</b>				
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 1 („keine Symptome“)	OR	3,47 [1,88; 6,39]; < 0,0001		Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
	RR	<b>2,40 [1,54; 3,76]; 0,0001</b>		
	RD	23,93 [12,97; 34,90]; < 0,0001		
Anteil der Patienten mit Dysphagie-PGIS = 2 („milde Symptome“)	OR	0,80 [0,48; 1,33]; 0,3862		
	RR	0,88 [0,67; 1,17]; 0,3880		
	RD	-5,63 [-18,33; 7,06]; 0,3844		
<b>Notfalltherapie</b>				
Anteil der Patienten mit $\geq 1$ Notfalltherapie	OR	0,29 [0,06; 1,33]; 0,0804	Kein größerer oder geringerer Nutzen	
	RR	0,29 [0,06; 1,33]; 0,1097		
	RD	-4,27 [-9,20; 0,66]; 0,0897		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
<b>EoE-IQ</b>				
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 0,6$ Punkte im EoE-IQ	OR	2,39 [1,39; 4,11]; 0,0017	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich	
	RR	<b>1,64 [1,21; 2,24]; 0,0016</b>		
	RD	20,39 [8,05; 32,73]; 0,0016		
Veränderung des EoE-IQ zum Ausgangswert	MWD	-0,34 [-0,492; -0,183]; < 0,0001		
	Hedges'g	<b>-0,61 [-0,885; -0,330]</b>		
<b>Verträglichkeit</b>				
<b>Gesamtraten</b>				
UE	OR	1,87 [0,98; 3,57]; 0,0582	Kein größerer oder geringerer Nutzen	
	RR	1,13 [0,99; 1,28]; 0,0795		
	RD	9,52 [-0,76; 19,80]; 0,0694		
Schwere UE	OR	4,08 [0,84; 19,86]; 0,0809		
	RR	3,85 [0,83; 17,84]; 0,0850		
	RD	4,92 [-1,86; 11,71]; 0,1543		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen	
SUE	OR	3,50 [0,71; 17,36]; 0,1244	Kein größerer oder geringerer Nutzen	
	RR	3,36 [0,71; 15,97]; 0,1271		
	RD	4,11 [-0,66; 8,88]; 0,0907		
Therapieabbruch aufgrund von UE	OR	1,46 [0,24; 9,00]; 0,6818		
	RR	1,44 [0,24; 8,54]; 0,6853		
	RD	1,43 [-3,82; 6,68]; 0,5917		
UESI	OR	2,34 [0,58; 9,35]; 0,2290		
	RR	2,24 [0,59; 8,49]; 0,2348		
	RD	3,67 [-3,31; 10,66]; 0,3014		
<b>UE nach SOC und PT</b>				
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	OR	0,69 [0,38; 1,25]; 0,2159		
	RR	0,75 [0,48; 1,18]; 0,2120		
	RD	-6,78 [-17,75; 4,19]; 0,2247		
PT: Diarrhö	OR	0,27 [0,07; 1,01] 0,0525		
	RR	0,29 [0,08; 1,02] 0,0545		
	RD	-6,58 [-12,36; -0,79] 0,0260		
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	OR	0,23 [0,08; 0,66] 0,0061		
	RR	0,27 [0,10; 0,70] 0,0071		
	RD	-13,10 [-23,26; -2,94] 0,0118		
PT: Ausschlag <sup>a</sup> EE-1774 Teil A	OR	0,12 [0,02; 0,85] 0,0344		
	RR	NE		
	RD	NE		
PT: Atopische Dermatitis <sup>a</sup> EE-1774 Teil A	OR	0,12 [0,02; 0,85] 0,0344		
	RR	NE		
	RD	NE		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	OR	0,59 [0,28; 1,23] 0,1580		
	RR	0,64 [0,34; 1,20] 0,1613		
	RD	-6,54 [-15,48; 2,40] 0,1511		
PT: Kopfschmerzen	OR	0,56 [0,22; 1,42] 0,2219		
	RR	0,59 [0,25; 1,38] 0,2248		
	RD	-4,61 [-11,78; 2,56] 0,2067		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und	OR	1,07 [0,64; 1,80] 0,7973		
	RR	1,04 [0,77; 1,41] 0,7967		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Beschwerden am Verabreichungsort	RD	1,63 [-10,90; 14,17] 0,7975	
PT: Erythem an der Injektionsstelle	OR	0,74 [0,33; 1,66] 0,4654	
	RR	0,76 [0,37; 1,57] 0,4635	
	RD	-2,90 [-10,99; 5,19] 0,4807	
PT: Reaktion an der Injektionsstelle	OR	1,12 [0,58; 2,16] 0,7266	
	RR	1,09 [0,64; 1,86] 0,7387	
	RD	2,07 [-7,87; 12,00] 0,6822	
PT: Schwellung an der Injektionsstelle	OR	5,33 [1,49; 19,05] 0,0103	
	RR	4,80 [1,42; 16,24] 0,0120	
	RD	9,73 [3,20; 16,26] 0,0036	
PT: Schmerzen an der Injektionsstelle	OR	1,55 [0,58; 4,18] 0,3809	
	RR	1,50 [0,60; 3,76] 0,3836	
	RD	3,10 [-3,55; 9,75] 0,3599	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	OR	1,42 [0,80; 2,52] 0,2239	
	RR	1,29 [0,85; 1,94] 0,2268	
	RD	7,11 [-4,31; 18,52] 0,2212	
PT: Nasopharyngitis EE-1774 Teil A	OR	1,18 [0,29; 4,87] 0,8143	
	RR	1,16 [0,33; 4,09] 0,8144	
	RD	1,65 [-12,22; 15,52] 0,8136	
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen EE-1774 Teil A	OR	1,18 [0,29; 4,87] 0,8143	
	RR	1,16 [0,33; 4,09] 0,8144	
	RD	1,65 [-12,22; 15,52] 0,8136	
SOC: Untersuchungen EE-1774 Teil A	OR	0,67 [0,14; 3,30] 0,6214	
	RR	0,70 [0,16; 2,98] 0,6219	
	RD	-3,11 [-15,61; 9,38] 0,6212	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	OR	0,78 [0,38; 1,60] 0,4926	
	RR	0,81 [0,44; 1,50] 0,5041	
	RD	-3,63 [-12,75; 5,48] 0,4331	
<p>Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die dargestellten Ergebnisse auf die IPD-Meta-Analyse der Studienteile EE-1774 A und B. Sofern die Kriterien der Dossievorlage nicht auf die Darstellung der SOC und PT der IPD-Meta-Analyse zutreffen, werden die Ergebnisse auf Basis der Einzelstudien dargestellt. Die Endpunkte, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, sind in grau hervorgehoben und die Effektschätzer markiert.</p> <p>a: Anstelle der OR wurde die Peto Odds Ratio berechnet und dargestellt.</p> <p>DSQ: <i>Dysphagia Symptom Questionnaire</i>; EoE: Eosinophile Ösophagitis; EoE-IQ: <i>EoE-Impact Questionnaire</i>; EoE-SQ: <i>EoE-Symptom Questionnaire</i>; EOS: Intraepitheliale ösophageale Eosinophile; eos: Eosinophile; hpf: Hochauflösendes</p>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer Dupilumab vs. Placebo (jeweils + Hintergrundtherapie + Notfalltherapie) [95 %-KI]; p-Wert	Zusatznutzen
Gesichtsfeld; KI: Konfidenzintervall; MWD: adjustierte Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; PGIC: <i>Patient Global Impression of Change of Dysphagia</i> ; PGIS: <i>Patient Global Impression of Severity of Dysphagia</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: System-Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse		

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
H	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren (Körpergewicht $\geq 40$ kg) mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE basiert auf der IPD-Meta-Analyse der beiden Studienteile A und B der Phase-III-Studie EE-1774. Es handelt sich dabei um randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studien und damit um Evidenz der Stufe Ib. Die Studienteile

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wurden als unabhängige Studien ohne Überschneidung der Studienpopulationen durchgeführt. Die Studien weisen endpunktübergreifend ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft auf.

Die Ergebnisse der beiden Studienteile A und B wurden in einer IPD-Meta-Analyse zu einem gemeinsamen Effektschätzer zusammengefasst. Die IPD-Meta-Analyse entspricht dem Evidenzgrad 1a und hat somit eine hohe Aussagekraft. Auf Basis der IPD-Meta-Analyse und bei Vorliegen homogener Ergebnisse und statistischer Signifikanz kann die Aussage zum Zusatznutzen von Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, als **Beleg** gewertet werden.

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte zeigt die IPD-Meta-Analyse der Studie EE-1774 zu Woche 24 für Dupilumab in zahlreichen untersuchten Morbiditätsendpunkten sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine statistisch signifikante und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Über nahezu alle untersuchten Endpunkte hinweg zeigen sich ausschließlich Vorteile zugunsten von Dupilumab. Diese umfassen das gesamte Spektrum der klinischen Manifestation der EoE. So wurde unter Dupilumab eine Abschwächung schwerwiegender EoE-typischer Symptome wie Schluckbeschwerden und Schmerzen beim Schlucken fester Nahrung erzielt (DSQ, Dysphagie-PGIC, Dysphagie-PGIS).

Die statistisch signifikante Verbesserung weiterer EoE-Symptome wie „Brustschmerzen“, „brennendes Gefühl in der Brust“, „Erbrechen“ oder „Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt“, bestätigen die umfassende Verbesserung der Symptomatik (EoE-SQ). Die klinisch relevante Verbesserung der Häufigkeit des Auftretens aller EoE-Symptome sowie insbesondere die klinische Relevanz des Schweregrads bzw. der Häufigkeit der Symptome „brennendes Gefühl in der Brust“ und „Erbrechen“ unterstreichen die Vorteile von Dupilumab.

Die statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der ösophagealen intraepithelialen Eosinophilenzahl (EOS) – dem maßgeblichen histologischen Parameter für Diagnose und Therapie der EoE – bestätigt auch histologisch die bisher in der Patientenpopulation nicht erreichte, deutliche Verbesserung der Krankheitsursache und Symptomatik.

Die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung spiegelt sich zudem in einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider (EoE-IQ).

Die Wirksamkeitsdaten zu Woche 52 aus Teil C der Studie EE-1774 bestätigen eine langanhaltende und konstante Wirksamkeit von Dupilumab. Dem Zusatznutzen für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität steht - gemessen an den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse - für Dupilumab kein größerer oder geringerer Nutzen in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

In der Gesamtabwägung ergibt sich aus der unter Dupilumab erzielten deutlichen Verbesserung der schwerwiegenden Symptomatik, die mit einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung einhergeht, eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV. Bei gleichzeitig sehr gutem Sicherheitsprofil wird somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ abgeleitet.

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

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

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

Eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Speiseröhre mit einem progredienten Verlauf. Die chronische Entzündung führt bei EoE-Patienten zu morphologischen Veränderungen des Ösophagus, die sich u. a. in endoskopisch sichtbaren Merkmalen wie weißlichen Exsudaten, longitudinalen Furchen, Ringbildung, Einengung der Speiseröhre, einer verletzlichen Ösophagismukosa, Strikturen sowie einer Ödem-bedingten reduzierten Sichtbarkeit der Blutgefäße oder blass wirkender Schleimhaut manifestieren. Durch die chronische Entzündung und die strukturelle Veränderung der Speiseröhre leiden EoE-Patienten unter teils schweren ösophagealen Symptomen. Erwachsene und Jugendliche weisen dabei ähnliche Symptome auf, zu denen u. a. Dysphagie, Bolusimpaktion, Regurgitation und gastro-ösophagealer Reflux zählen. Sowohl eine Bolusimpaktion als auch eine Dysphagie erschweren unmittelbar den lebensnotwendigen und den Alltag mitbestimmenden Prozess der Nahrungsaufnahme und beeinträchtigen die betroffenen Patienten damit erheblich in der Wahrnehmung ihrer Funktion und in ihrer Lebensqualität. Der Verlust der Lebensqualität spiegelt sich u.a. durch häufigere Krankenhausaufenthalte von EoE-Patienten wider.

Patienten mit EoE meiden zudem bestimmte Nahrungsmittel wie Milch, Weizen, Eier, Soja, Nüsse und Meeresfrüchte und bevorzugen flüssige oder pürierte Nahrung. Die Patienten entwickeln Strategien, um das Steckenbleiben von Nahrung zu verhindern oder steckengebliebene Nahrung zu lösen: vermehrtes Trinken, kleinere Bissen, Husten bis hin zu Würgen und Erbrechen. Dadurch wird die Einnahme der Mahlzeiten als unangenehm empfunden und dauert länger als bei Gesunden, wodurch der Alltag der Patienten stark beeinträchtigt ist. Diese Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme führen bei betroffenen Patienten häufig dazu, dass Essen in Gesellschaft gänzlich vermieden wird. In Folge können nicht nur psychosoziale Einschränkungen auftreten, sondern auch die mentale Gesundheit der Patienten kann beeinträchtigt werden. Die Patienten entwickeln Depressionen oder leiden unter Angstzuständen, da sie nicht mehr an den gleichen sozialen Aktivitäten wie Gesunde teilnehmen, dauerhaft auf ihre Nahrungsaufnahme achten müssen oder Angst haben, in der Öffentlichkeit würgen zu müssen. Zudem sorgt die Chronizität und die Progredienz der EoE, zusammen mit einer

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erforderlichen Langzeittherapie und deren potenziellen Nebenwirkungen, für Zukunftsängste und Sorgen bei den Patienten. Insbesondere jugendliche EoE-Patienten fühlen sich dabei frustriert und gestresst, da sie unter Umständen nicht zur Schule gehen können, in der Schule Probleme entwickeln oder nicht die gleichen Essensgewohnheiten wie ihre gesunden Freunde haben können. Diese Einschränkungen können zu Entwicklungsstörungen hinsichtlich der psychosozialen Fähigkeiten und des Sozialverhaltens der Jugendlichen führen.

Aber nicht nur die Patienten selbst, sondern auch Menschen in ihrem direkten Umfeld sind durch die Erkrankung beeinträchtigt. Jugendliche EoE-Patienten berichten dabei unter anderem von verstärktem Stress in der Familie oder von Problemen der Eltern, die ihre Berufstätigkeit aufgrund der Erkrankung aufgeben mussten. Die Eltern und Angehörigen der jugendlichen Patienten sorgen sich u. a. über das Wachstum der Kinder, die Nahrungsaufnahme und das Steckenbleiben von Nahrung im Ösophagus. Zu weiteren Faktoren, die Ängste und Depressionen bei den Angehörigen auslösen, zählen die Behandlungsmaßnahmen und deren Durchführungen und Nebenwirkungen, die einen Einfluss auf die Familie haben.

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

Ziel der Behandlung der EoE ist eine Reduktion der Symptome, eine damit verbundene Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie eine Kontrolle der Ösophagusinflammation, gemessen an der Eosinophilenzahl im Ösophagusgewebe und am endoskopischen Bild. Zu den bisher verfügbaren Therapien der EoE gehören laut EUREOS-Leitlinie Diäten, TCS, PPI sowie eine endoskopische Therapie, bei der ein mechanisches Verfahren durchgeführt wird. Als initiale Therapieoptionen werden TCS, PPI oder empirische Eliminationsdiäten empfohlen.

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

Im Anwendungsgebiet von Dupilumab, d. h. 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, ist bisher kein Arzneimittel zugelassen. Für die Behandlung von Jugendlichen ist bisher, unabhängig von der Therapiesituation, gar kein Arzneimittel zur Behandlung der EoE zugelassen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Somit ergibt sich für die Patienten ein erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine wirksame und zielgerichtete Therapie, die die Symptome und die Lebensqualität von Patienten mit EoE langfristig verbessert und die der Erkrankung zugrundeliegende systemische Typ-2-Inflammation adressiert.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
H	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren (Körpergewicht $\geq 40$ kg) mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	3.906–4.359
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
H	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren (Körpergewicht $\geq 40$ kg) mit EoE, die mit einer	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit	beträchtlich	3.906–4.359

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
	konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
H	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren (Körpergewicht $\geq 40$ kg) mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	33.940,92 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßig e Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<b>Protonenpumpeninhibitoren (PPI)</b>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
H	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren (Körpergewicht $\geq$ 40 kg) mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	Omeprazol Magensaftresistente Tabletten	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.	89,17 €
		Esomeprazol Magensaftresistente Hartkapseln		88,33 € - 143,08 €
		Lansoprazol Magensaftresistente Hartkapseln		167,23 €
		Rabeprazol Magensaftresistente Tabletten		162,91 €
		Pantoprazol Magensaftresistente Tabletten		170,24 €
		Dexlansoprazol (Dexilant <sup>®</sup> ) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung		165,16 €
Spanne PPI: 88,33 € - 170,24 €				
<b>Budesonid</b>				
H	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren (Körpergewicht $\geq$ 40 kg) mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder dafür nicht in Betracht kommen	Budesonid (Jorveza <sup>®</sup> ) Schmelztabletten	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie	1.971,29 € - 3.396,03 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
			pie nicht in Betracht kommt.	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  EoE: Eosinophile Ösophagitis; PPI: Protonenpumpeninhibitoren</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### Dosierung und Art der Anwendung

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

#### *Eosinophile Ösophagitis (EoE)*

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei 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 Nierenfunktionsstörung vor.

##### *Leberfunktionsstörung*

Es liegen keine Daten für Patienten mit einer Leberfunktionsstörung vor.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Körpergewicht*

Für Patienten mit Asthma und eosinophiler Ösophagitis ab 12 Jahren oder Erwachsene mit atopischer Dermatitis, CRSwNP oder Prurigo nodularis wird keine körperlsgewichtsbezogene 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, außer in einem Umkreis von 5 cm um den Bauchnabel herum. Falls die Injektion durch eine andere Person erfolgt, kann auch der Oberarm als Injektionsstelle ausgewählt werden.

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

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.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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.