

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dupilumab (Dupixent[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 H

*Eosinophile Ösophagitis bei Erwachsenen und
Jugendlichen ab 12 Jahren*

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

Stand: 29.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	82
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	82
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	83
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	85
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	86

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht der identifizierten Meta-Analysen zur Prävalenz der EoE.....	24
Tabelle 3-2: Übersicht der populationsbasierten Studien zur Prävalenz der EoE in Europa ...	26
Tabelle 3-3: Übersicht der identifizierten Meta-Analysen zur Inzidenz der EoE.....	28
Tabelle 3-4: Übersicht der identifizierten Originalarbeiten zur Inzidenz der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen	29
Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz der EoE in Abhängigkeit der empfohlenen EoE-Diagnosekriterien	31
Tabelle 3-6: Prognose der Prävalenz und Inzidenz der EoE in Deutschland für die Jahre 2023 bis 2028	33
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab im Anwendungsgebiet EoE.....	37
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	38
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	62
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	64
Tabelle 3-19: Liste der Nebenwirkungen.....	75
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	85

Abbildungsverzeichnis

Seite

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AD	Atopische Dermatitis (<i>Atopic Dermatitis</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
B-Zellen	B-Lymphozyten
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CCL26	<i>Chemokine (C-C Motif) ligand 26</i>
COMP	<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (<i>Chronic rhinosinusitis with nasal polyps</i>)
DSG1	<i>Desmoglein-1</i>
DSS	<i>Dysphagia Symptom Score</i>
EoE	Eosinophile Ösophagitis (<i>Eosinophilic Esophagitis</i>)
EoE-EREFS	EoE-Endoskopischer Referenzscore
EoE-HSS	EoE-Histologisches Scoring-System
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FLG	Filaggrin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit (<i>Gastroesophageal reflux disease</i>)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
hpf	Hochauflösendes Gesichtsfeld (<i>high power field</i>)
IL	Interleukin
ILC2	Innerte lymphoide Zellen vom Typ 2 (<i>Type 2 innate lymphoid cells</i>)
IgE	Immunglobulin E
IgG4	Immunglobulin G4
IU	<i>International Unit</i>
KI	Konfidenzintervall

OMAR	<i>Orphan Maintenance Assessment Report</i>
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PPI-REE	<i>PPI-responsive esophageal eosinophilia</i>
PZN	Pharmazentralnummer
SCS	Systemische Kortikosteroide (<i>Systemic Corticosteroids</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
TCS	Topische Kortikosteroide (<i>Topical Corticosteroids</i>)
TGF- β	Transformierender Wachstumsfaktor-Beta (<i>Transforming Growth Factor beta</i>)
Th0-Zellen	Typ-0-T-Helferzellen
Th1-Zellen	Typ-1-T-Helferzellen
Th2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen
<i>TSLP</i>	<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>
<i>VCAM1</i>	<i>Vascular cell adhesion molecule 1</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für den Wirkstoff Dupilumab zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei 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, lautet:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Es wird vorausgesetzt, dass die Patienten im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis erhalten. Als mögliche Komparatoren kommen bei einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) infrage. Endoskopische Dilatationen werden nicht als regelhafte Komparatoren angesehen, jedoch sollten sie bei Komplikationen in beiden Studienarmen angeboten werden.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 13.05.2022 fand unter der Vorgangsnummer 2022-B-054 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt [1].

Im Beratungsgespräch wurde folgende zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet¹ benannt:

- „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“

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

Gemäß Ausführungen des G-BA wird davon ausgegangen, dass in der Zielpopulation Patienten umfasst sind, die mit topischen Kortikosteroiden (TCS) nicht ausreichend kontrolliert sind, bzw. für die TCS nicht geeignet sind. Sofern bei den eingeschlossenen Patienten auch solche Patienten umfasst sind, die bisher noch keine Therapie mit Kortikosteroiden erhalten haben oder auch welche, die auf eine Therapie mit Kortikosteroiden ansprechen, so ist davon auszugehen, dass bei diesen Patienten eine Therapie mit TCS entsprechend den Leitlinienempfehlungen geeignet sein kann. Eine Anpassung der Therapie sollte 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.

¹ 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 Kontraindikationen 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.

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-054.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick über die Erkrankung

Eosinophile Ösophagitis (EoE) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Speiseröhre mit einem progredienten Verlauf [1-3]. Die chronische Entzündung führt bei EoE-Patienten zu morphologischen Veränderungen des Ösophagus, die sich u. a. in endoskopisch sichtbaren Merkmalen wie weißlichen Exsudaten, longitudinalen Furchen, Ringbildung, Einengung der Speiseröhre, einer verletzlichen Ösophagismukosa, Strikturen sowie einer ödembedingten reduzierten Sichtbarkeit der Blutgefäße oder blass wirkender Schleimhaut manifestieren [3]. Die Symptome der EoE umfassen Schluckbeschwerden (Dysphagie), Steckenbleiben von Nahrung (Bolusimpaktion), Zurückfließen des Speisebreis (Regurgitation) sowie Sodbrennen, Übelkeit und Brustschmerzen. Über ein initial inflammatorisches Krankheitsbild geht dieses in einen fibrostenosierenden Verlauf über, wodurch sich das Risiko für Bolusimpaktionen erhöht [3, 4].

Die Pathogenese der EoE gilt als multifaktoriell. So kann zum einen eine genetische Prädisposition vorliegen und zum anderen tragen eine defekte Barrierefunktion des Ösophagusepithels, Umweltfaktoren sowie eine übersteigerte Typ-2-Immunreaktion mit den Schlüsselzytokinen Interleukin (IL-)4, IL-5 und IL-13 zur Entstehung der chronischen Entzündung mit einer prädominanten Eosinophilie bei.

EoE kann Menschen jeden Alters betreffen, wobei die Erkrankung häufig zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auftritt [2]. Männer sind 2- bis 3-mal häufiger betroffen als Frauen [3]. Die Art und der Schweregrad der Symptome variieren zwischen den Patienten sowie in Abhängigkeit des Alters und der Krankheitsdauer [5].

Symptomatik

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 gastroösophagealer Reflux zählen [2, 3].

Ein Großteil der Erwachsenen EoE-Patienten (70–100 %) leidet an Dysphagie [2, 6]. Diese Schluckbeschwerden werden von den Patienten als ein Steckenbleiben der Nahrung wahrgenommen, das selbst durch mehrmaliges Schlucken und Trinken nur sehr schwer und langsam behoben werden kann [6, 7].

Bolusimpaktionen, die 83 % der Erwachsenen mit EoE berichten, werden nicht nur als unangenehm oder gar bedrohlich wahrgenommen, sondern können in schwerwiegenden Fällen eine Behandlung in der Notaufnahme erforderlich machen, um die steckengebliebene Nahrung aus der Speiseröhre zu entfernen [6].

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 [8]. Der Verlust der Lebensqualität spiegelt sich u.a. durch häufigere Krankenhausaufenthalte von EoE-Patienten wider. Die betroffenen Patienten müssen dabei häufiger ambulant und stationär behandelt werden. So konnte gezeigt werden, dass in einem Zeitraum von ca. 8 Jahren 26,2 % der EoE-Patienten im Vergleich zu 12,9 % einer vergleichbaren Patientenkohorte ohne EoE eine Behandlung in der Notaufnahme erfordern [9]. Patienten mit einer unkontrollierten EoE leiden über Jahre an diesen Symptomen.

Patienten mit EoE meiden bestimmte Nahrungsmittel wie Milch, Weizen, Eier, Soja, Nüsse und Meeresfrüchte und bevorzugen flüssige oder pürierte Nahrung [10]. 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 [11, 12]. Dadurch wird die Einnahme der Mahlzeiten als unangenehm empfunden und dauert außerdem länger als bei Gesunden, wodurch der Alltag der Patienten stark beeinträchtigt ist [12, 13]. 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 [3]. 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 [14, 15]. Zudem sorgt die Chronizität und die Progredienz der EoE, zusammen mit einer erforderlichen Langzeittherapie und deren potenziellen Nebenwirkungen, für Zukunftsängste und Sorgen bei den Patienten [16]. 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 [14]. 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 [14, 16, 17]. 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 [16]. 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.

EoE beeinflusst somit die Lebensqualität der Patienten, insbesondere hinsichtlich der psychosozialen Gesundheit stark [18]. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität von Patienten mit EoE korreliert sowohl mit dem Schweregrad der Symptome als auch mit der Krankheitsaktivität. Umgekehrt führt eine Verbesserung der Symptomatik sowie eine Reduktion der Krankheitsaktivität zu einem nachweislichen Anstieg der Lebensqualität der betroffenen Patienten und erlaubt Ihnen somit wieder mehr am Leben teilzuhaben [19].

Pathogenese

Übersteigerte Typ-2-Inflammation

Die EoE ist typischerweise durch eine übersteigerte Typ-2-Inflammation gekennzeichnet (siehe Abbildung 3-1), d. h. [20, 21]:

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

Durch den Kontakt mit Allergenen, die u. a. mit der Nahrung aufgenommen werden, kommt es zu einer verstärkten Differenzierung und Aktivierung von Th2-Zellen sowie zur verstärkten Aktivierung von inerten lymphoiden Zellen vom Typ-2 (ILC2) [22, 23]. Die aktivierten ILC2-Zellen sekretieren IL-4, das zu einer Differenzierung der Th2-Zellen führt. In Folge werden von den Th2-Zellen vermehrt bestimmte Zytokine sekretiert, darunter IL-4, IL-5 und IL-13.

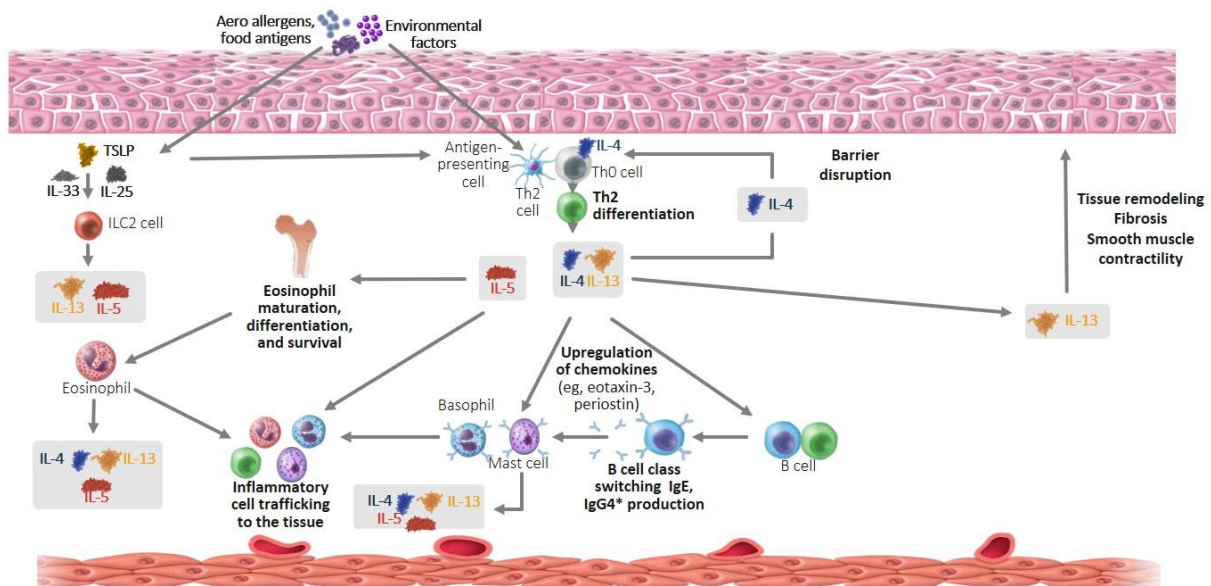


Abbildung 3-1: Rolle der Typ-2-Inflammation bei der Pathogenese der EoE

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

IL-4 verstärkt die Th2-Differenzierung, wodurch eine positive Rückkopplung entsteht, die die IL-4, IL-5 und IL-13-Sekretion weiter antreibt [41]. IL-4 und IL-13 regen die Sekretion des Chemokins Eotaxin-3 an, induzieren die Expression von Adhäsionsmolekülen wie dem *Vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) aus den Zellen des Ösophagusepithels und rekrutieren so Eosinophile und andere Immunzellen zur Ösophagasmukosa [20, 42, 43]. In Folge kommt es zu einer verstärkten Infiltration der Ösophagasmukosa mit Eosinophilen, T-Zellen, Mastzellen sowie Basophilen, die bei Progression der EoE zu einer gestörten Barrierefunktion, gesteigerten Fibrosierung und zu einem Gewebeumbau des Ösophagusepithels führen [31, 42, 44].

IL-13 reguliert außerdem die Expression verschiedener EoE-assoziiierter Gene, wodurch bei EoE-Patienten u. a. Eotaxin-3 überexprimiert ist und auch in Bezug auf weitere Gene ein verändertes Transkriptom der Ösophagasmukosa nachweisbar ist [45]. So gibt es u. a. zur Diagnose der EoE ein spezifisches Diagnostik-Panel, welches das besondere Transkriptom bei EoE-Patienten untersucht [46]. IL-13 ist weiterhin an einer Becherzellhyperplasie, Kollagenablagerung und Kontraktilität der glatten Muskulatur beteiligt [20].

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

Gestörte Barrierefunktion

Die Ösophagasmukosa besteht aus einem mehrschichtigen, unverhorntem Plattenepithel, das das Gewebe vor dem Eindringen von Pathogenen und Allergenen sowie vor mechanischen und chemischen Verletzungen schützt [23]. Bei EoE-Patienten ist diese Barrierefunktion gestört, was sich u. a. in einem vergrößerten Interzellularraum, Spongiose (interzelluläres Ödem), einem reduzierten transepithelialen Widerstand, Basalzellhyperplasie und einem Verlust der Differenzierung des Ösophagusepithels äußert [20, 23].

Auf zellulärer Ebene führt die erhöhte Konzentration von IL-4 und IL-13 zu einer verminderten Expression von *Tight Junction*-Proteinen und Strukturproteinen wie Filaggrin und Desmoglein-1, wodurch es zu einer erhöhten Permeabilität und zum Verlust der strukturellen Integrität der Epithelzellen führt [26, 47, 48]. In Folge können vermehrt Allergene in die Ösophagasmukosa eindringen und die Typ-2-Inflammation auslösen bzw. antreiben [20].

Gewebeumbau (Tissue Remodeling)

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

1. Differenzierung von ösophagealen Fibroblasten zu Myofibroblasten, die an der Synthese, Ablagerung, Organisation sowie Degradation von extrazellulären Matrix-Proteinen (u. a. Kollagen, Fibronectin, Tenascin-C und Periostin) beteiligt sind [49] [24].
2. Übergang von Epithel- in Mesenchymzellen, d. h. die Epithelzellen nehmen mesenchymale Eigenschaften an, wie z. B. Kollagenproduktion und Migration [50].

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

Genetische Prädisposition und Umweltfaktoren

Einer Querschnittsstudie zufolge sind Verwandte 1. Grades, insbesondere Söhne erkrankter Väter und Geschwister von EoE-Patienten, häufiger von der Erkrankung betroffen, als die durchschnittliche Bevölkerung [5, 52]. So erkrankten ca. 2,4 % der Geschwister von EoE-Patienten ebenfalls an EoE, was einer im Vergleich zur durchschnittlichen Bevölkerung 44-fach höheren Prävalenz entspricht [52].

Bisher wurden 31 genetische Risikofaktoren für EoE identifiziert, darunter das *Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP)*, *Chemokine (C-C Motif) ligand 26 (CCL26)*, *Filaggrin (FLG)* und *Desmoglein-1 (DSG1)* [5, 20]. Die kodierten Proteine stehen entweder in Zusammenhang mit

der übersteigerten Typ-2-Inflammation (TSLP, CCL26) oder sind Struktur- bzw. Adhäsionsproteine (FLG und DSG1), die für die Stabilität und Struktur der Epithelschicht und somit für die Aufrechterhaltung der Ösophagusbarriere verantwortlich sind [47].

Auch Umweltfaktoren tragen zur Pathogenese der EoE bei. Bei der Mehrheit der EoE-Patienten (90 %) besteht eine Hypersensitivität gegenüber Nahrungsmittelallergenen wie Milchprotein, Weizen, Soja, Eier, Nüsse und Fische/Schalentiere oder Luftallergene (vor allem Pollen) [42]. Weitere Risikofaktoren sind eine mikrobielle Dysbiose im Ösophagus, die Anwendung von Antibiotika in den ersten Lebensmonaten, Kaiserschnittgeburten sowie weniger Infektionen in der Vergangenheit, insbesondere mit *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). *H. pylori* aktiviert Typ-1-T-Helferzellen (Th1) und inhibiert dadurch die Th2-vermittelte Immunantwort [13, 47, 53].

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

Verlauf und Prognose

EoE ist eine chronische Erkrankung mit einem progredienten Verlauf, bei dem die Krankheitsprogression zu dem bereits beschriebenen Gewebeumbau des Ösophagusepithels führt. Zu Krankheitsbeginn weisen die betroffenen Patienten häufig Schluckbeschwerden gefolgt von Brustschmerzen auf. Hierbei zeigen sich bei den Patienten häufig inflammatorisch geprägte endoskopische Befunde, wie weißliche Exsudate, Ödeme und lineare Furchen [54].

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

Da sich der Krankheitsverlauf individuell unterscheidet, ist die Langzeitprognose der EoE oft unklar.

Komorbiditäten und Komplikationen

Die EoE tritt bei etwa 90 % der Patienten gemeinsam mit anderen Erkrankungen auf, denen eine übersteigerte Typ-2-Inflammation zugrunde liegt [2]. Dazu gehören insbesondere eine

IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie, allergische Rhinitis, atopische Dermatitis (AD) und Asthma bronchiale [58]. Weitere häufige Komorbiditäten sind allergische Konjunktivitis, Urtikaria, Sinusitis sowie Pneumonie. EoE steht zudem am Ende des sogenannten „atopischen Marsches“, bei dem AD, IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie und Asthma bronchiale zeitlich vor EoE auftreten [59].

Zudem besteht bei ca. 54,2 % der EoE-Patienten zeitgleich eine gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD), die sich insbesondere in Symptomen wie Sodbrennen und Regurgitation äußert [60]. Pathophysiologisch führt GERD zu einer gestörten Barrierefunktion des Ösophagusepithels, wodurch die Permeabilität für Allergene verstärkt und die Entstehung der EoE begünstigt wird [2, 47]. Die Pathomechanismen der EoE und GERD können interagieren, können aber auch ohne Interaktion zeitgleich bestehen [2, 3, 47].

Komplikationen der EoE sind insbesondere Bolusimpaktion, Strikturen, Ösophagusmotilitätsstörungen, Aspirationen, Perforation oder spontane Ruptur des Ösophagus (Boerhaave-Syndrom), vermehrte bakterielle Infektionen des Ösophagus sowie spontan auftretende ösophageale Pilzinfektionen [61].

Diagnose und Einteilung nach Schweregraden

Laut europäischer EUREOS-Leitlinie erfolgt die Diagnose der EoE anhand der klinischen Symptome und der endoskopischen und histologischen Befunde [2, 3].

Somit umfassen die Diagnosekriterien:

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

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

Im Rahmen der Diagnose sollten andere Erkrankungen, die eine Eosinophilie des Ösophagus hervorrufen bzw. begünstigen können, von der EoE abgegrenzt werden. Hierzu zählen: Achalasie, Morbus Crohn, eosinophile Gastroenteritis, Infektionen, Hypersensibilitäten gegenüber Medikamenten, Vaskulitiden, Pemphigoid, Bindegeweserkrankungen sowie die Graft-vs.-Host-Erkrankung [3, 13]. Aufgrund überschneidender Symptomatik ist außerdem eine Differenzialdiagnose zu GERD notwendig [13].

Einteilung nach Schweregraden

Die Bewertung von Ausmaß und Schweregrad der EoE erfolgt z. B. mittels Endoskopischem Referenzscore (EREFS) und EoE-Histologischem Scoring-System (EoEHSS) [3].

EoE-EREFS

Mittels EoE-EREFS kann das Auftreten und der Schweregrad endoskopisch sichtbarer Merkmale beurteilt werden. Bewertet wird das Vorhandensein bzw. der Schweregrad folgender Merkmale [62]:

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

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

EoEHSS

Die Einteilung nach histologischen Befunden erfolgt mittels EoEHSS [3]. Das EoEHSS umfasst die 8 Merkmale [2, 63]:

- eosinophile Mikroabszesse
- Basalzonenhyperplasie
- Eosinophilendichte
- Eosinophile in oberflächlichen Epithelschichten
- erweiterter Interzellularraum
- Änderung der epithelialen Oberfläche
- dyskeratotische Epithelzellen
- Fibrose der Lamina propria [2, 63].

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

Therapie der EoE

Ziel der Behandlung der EoE ist eine Reduktion der Symptome, eine damit verbundene Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie eine Kontrolle der Ösophagusinflammation [56].

Zu den bisher verfügbaren Therapien der EoE gehören laut EUREOS-Leitlinie Diäten, TCS, PPI sowie eine endoskopische Therapie [3, 64]. Als initiale Therapieoptionen werden TCS, PPI oder empirische Eliminationsdiäten empfohlen. Wird eine klinische und histologische Remission erreicht, können diese Therapien über einen längeren Zeitraum fortgeführt werden.

Bei Patienten mit histologischer Remission aber anhaltenden Symptomen und Stenosen bzw. Strikturen, wird eine endoskopische Dilatation empfohlen. Bei histologischer Remission und anhaltenden Symptomen ohne Strikturen/Stenosen sollten andere Erkrankungen, die eine Inflammation des Ösophagus auslösen können, ausgeschlossen werden.

Falls unter PPI, TCS oder Diäten und auch nach einem Therapiewechsel keine Remission eintritt, können Elementardiäten oder experimentelle medikamentöse Therapien, wie z. B. Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) oder Biologika (Anti IL-5 Antikörpertherapien) in Betracht gezogen werden. Die Evidenz für diese Therapien ist allerdings äußerst limitiert [2]. Mit Anti IL-5 Antikörpertherapien konnte zwar eine Reduktion der Eosinophilenzahl in der Ösophagasmukosa erzielt werden, eine Verbesserung der Symptome wurde allerdings nicht erreicht [2].

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

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für Dupilumab ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet: 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 [65].

Art und Größe der Zielpopulation werden in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die EoE ist eine chronische und progrediente Erkrankung, in deren Verlauf sich symptomatische Phasen mit Phasen der Remission abwechseln. Im Krankheitsverlauf treten teils irreversible Schädigungen des Ösophagus auf [56, 61]. Das Ziel der Behandlung ist das

Erreichen bzw. der Erhalt einer guten Krankheitskontrolle bis hin zur Remission. Hierzu gehören insbesondere [56, 66, 67]:

- die Verbesserung der Symptome wie Dysphagie und Bolusimpaktion sowie der damit einhergehenden Verbesserung der Lebensqualität der Patienten
- die Normalisierung bzw. die Aufrechterhaltung der endoskopischen und histologischen Befunde einschließlich der Reduktion der Eosinophilenzahl im Ösophagusgewebe als Maß für die Typ-2-Inflammation
- die Vermeidung endoskopischer Untersuchungen und damit verbundener Komplikationen

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

Limitationen von Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Die als initiale Therapie eingesetzten PPI führen bei ca. 50,2 % der Patienten zu einer klinischen und histologischen Remission der EoE, definiert als Symptomverbesserung und < 15 eos/hpf [68]. Eine Langzeittherapie mit PPI ist allerdings mit einem erhöhten Risiko für chronische Niereninsuffizienz, gastrointestinalen Infektionen, Pneumonie, osteoporose-induzierten Frakturen sowie Magentumoren assoziiert [44]. Außerdem fehlen kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit sowie belastbare Langzeitdaten von PPI in der EoE [3]. PPI werden zwar in der EUREOS-Leitlinie als Therapieoption aufgeführt, sind aber zur Anwendung bei EoE nicht zugelassen.

Limitationen von topischen Kortikosteroiden (TCS)

TCS (Budesonid oder Fluticason) in Form von Schmelztabletten oder geschluckten Inhalations-sprays können zur Therapie der EoE eingesetzt werden [69]. Budesonid führt als initial eingesetzte Therapie bei ca. 67,7 % der EoE-Patienten zu einer klinisch-histologischen Remission, bei der es die Ausschüttung zahlreicher Typ-2-Zytokine wie IL-13 und Eotaxin-3 inhibiert und es so zu einer reduzierten Infiltration des Ösophagus mit Eosinophilen kommt [70].

Langzeitdaten zur Wirksamkeit von TCS bei EoE sind allerdings limitiert. Vorhandene Studien zeigen, dass bei ca. 50 % der Patienten das histologische Ansprechen bereits nach 18,5 Monaten nachlässt [71]. Bei 78,8 % der Patienten, die unter TCS eine klinische Remission erreichen, treten die Symptome nach dem Absetzen der Therapie erneut auf [72]. Nebenwirkungen der TCS-Therapie umfassen ösophageale Candidose, orale Candidose, Candidose des Oropharynx sowie Kopfschmerzen, GERD, orale Parästhesie und Dyspepsie [47, 70].

Bisher ist nur Budesonid als Schmelztablette (Jorveza[®]) zur Behandlung der EoE bei Erwachsenen (> 18 Jahre) in der EU zugelassen [70]. Für Jugendliche ist kein TCS-haltiges Arzneimittel zugelassen.

Limitationen von systemischen Kortikosteroiden (SCS)

Die Wirksamkeit von SCS zur Behandlung der EoE ist vergleichbar mit der Wirksamkeit von TCS. Aufgrund der bekannten schweren Nebenwirkungen wie Hyperphagie, Gewichtszunahme, Osteoporose und Cushing-Syndrom werden SCS nicht zur regulären Therapie der EoE empfohlen, sondern kommen lediglich als Kurzzeittherapie zum Einsatz [2, 3]. SCS sind nicht zur Anwendung bei EoE zugelassen.

Limitationen von Diäten

Zur Vermeidung der auslösenden Nahrungsmittelallergene kommen für Patienten mit EoE empirische Eliminationsdiäten oder Elementardiäten in Betracht [3].

Empirische Eliminationsdiät

Die empirische Eliminationsdiät („6-food“-Eliminationsdiät) beruht auf der Vermeidung der 6 häufigsten Nahrungsmittelallergene: Weizen, Eier, Kuhmilch, Soja, Nüsse und Fisch/Meeresfrüchte [3]. Sobald eine histologische Remission mit der Diät eintritt, werden die Nahrungsmittel schrittweise wieder eingeführt, um so das EoE-auslösende Allergen zu identifizieren [73]. Zur Erfolgskontrolle sind engmaschige endoskopische Untersuchungen samt Biopsien notwendig [74]. Sowohl der Verzicht auf Lebensmittel als auch die häufigen, mitunter unangenehmen oder sogar schmerzhaften Endoskopien und Biopsien beeinträchtigen die Lebensqualität der betroffenen Patienten und schränken sie in ihrem Alltag ein [75]. Gleichzeitig ist eine hohe Adhärenz Voraussetzung für einen Erfolg der Therapie.

Im Gegensatz zu empirischen Eliminationsdiäten werden allergiebasierte Eliminationsdiäten, bei denen die auslösenden Allergene vorab mittels Allergietest identifiziert werden, aufgrund der unzureichend sicheren Vorhersage der zu vermeidenden Nahrungsmittel nicht zur Therapie der EoE empfohlen [3].

Elementardiät

Elementardiäten basieren auf dem völligen Verzicht auf feste Nahrung unter Zufuhr aminosäurebasierter Formullösungen. Der Verzicht auf gewohnte Mahlzeiten und der teils unangenehme Geschmack der Formullösungen schränken die betroffenen Patienten erheblich ein und gehen mit einer schlechten Akzeptanz und Adhärenz einher. Zudem kann die Wiedereinführung von Nahrungsmitteln nach Ende der Therapie zu neuen IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien führen [75]. Daher stellen Elementardiäten nur in Ausnahmefällen, z. B. bei Babys und Kleinkindern mit Gedeihstörungen aufgrund der EoE eine Therapieoption dar [3, 10].

Limitationen endoskopischer Dilatationen

Mithilfe endoskopischer Ösophagusdilatation wird die durch den Gewebeumbau eingeschränkte Dehnbarkeit des Ösophagus mechanisch behandelt. Die zugrundeliegende Inflammation des Ösophagus wird von dem Eingriff nicht adressiert [5]. Eine Ösophagusdilatation wird daher lediglich als Notfalltherapie bei vorhandener Dysphagie oder Bolusimpaktion oder zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie empfohlen. Zudem ist jede endoskopische Dilatation ein invasiver Eingriff, der mit teils schweren Komplikationen wie

Perforationen des Ösophagus, Brustschmerzen, Rissen in der Ösophagismukosa sowie Blutungen einhergehen kann [2].

Limitationen experimenteller medikamentöser Therapien

Experimentelle medikamentöse Therapieoptionen, die zur Behandlung der EoE in Betracht gezogen werden können, sind Immunmodulatoren (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) oder Biologika (Anti IL-5 bzw. IgE Antikörpertherapien). Die Evidenz für diese Therapien ist allerdings äußerst limitiert [2]. Für die Immunmodulatoren liegen lediglich Fallserien zur Verfügung. Eine ausreichende klinische Wirksamkeit für anti-IL-5 bzw. IgE Therapien ist bisher nicht in klinischen Studien belegt [2].

Zusammenfassend adressieren die wenigen bisher verfügbaren medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen neben weiteren Limitationen nicht die der EoE zugrundeliegende systemische Entzündung.

Dupilumab adressiert den therapeutischen Bedarf von Erwachsenen und Jugendlichen mit EoE

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

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

Dupilumab ist das erste und bisher einzige Biologikum, dessen Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahre mit EoE im Anwendungsgebiet untersucht und bestätigt wurde. Mit der Zulassungserweiterung am 23.01.2023 ist Dupilumab die erste zielgerichtete und systemische Therapieoption zur langfristigen Behandlung der EoE.

Dupilumab wirkt zielgerichtet auf die systemische Typ-2-Inflammation und adressiert dadurch effektiv das gesamte Spektrum der klinischen Manifestationen der EoE. So führt Dupilumab gegenüber der zVT zu einer Verbesserung häufiger, belastender und mitunter schwerer Symptome der EoE. Dazu zählen insbesondere Dysphagie, aber auch Brustschmerzen, ein brennendes Gefühl in der Brust, Nahrung oder Flüssigkeit, die zurück in den Hals gelangt und Erbrechen. Zusätzlich führt Dupilumab zu einem verringerten Einsatz an Notfalltherapien (SCS

und Ösophagusdilatation). Die verbesserte Symptomatik spiegelt sich in einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der betroffenen Patienten sowie in verbesserten endoskopischen und histologischen Befunden wider.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Quellen zur Prävalenz und Inzidenz der EoE

Die Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz der EoE ist insgesamt limitiert. Bundesweite epidemiologische Kennzahlen für EoE liegen nicht vor. Um geeignete Quellen zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der EoE zu identifizieren, wurde daher eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.6).

Im folgenden Abschnitt 3.2.3 werden zunächst die identifizierten Quellen beschrieben. Anhand der relevanten Publikationen werden anschließend Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen insgesamt gemacht. Die Prognose zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz in den kommenden 5 Jahren wird ebenfalls für EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen insgesamt getroffen. Anschließend wird in Abschnitt 3.2.4 die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Dupilumab entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet anhand der recherchierten Prävalenz der EoE sowie weiterer recherchierter Quellen hergeleitet.

Prävalenz der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen in Deutschland

Zur Prävalenz der EoE wurden Übersichtsarbeiten und Einzelstudien identifiziert. Im Folgenden werden zunächst die beiden identifizierten Meta-Analysen betrachtet, die Angaben zur gepoolten Gesamtprävalenz der EoE machen (siehe Tabelle 3-1). Ergänzend werden die Ergebnisse populationsbasierter Studien zur Prävalenz der EoE in Europa dargestellt, die mehrheitlich auch im *Orphan Maintenance Assessment Report* (OMAR) der EMA für Jorveza[®] zur Bestimmung der Prävalenz der EoE herangezogen wurden (siehe Tabelle 3-2).

Meta-Analysen

Navarro et al. 2019

Die Meta-Analyse von Navarro et al. aus dem Jahr 2019 basiert auf einer systematischen Literaturrecherche und ist eine Aktualisierung der unten beschriebenen Arbeit von Arias et al. aus dem Jahr 2016. EoE war definiert als Symptome ösophagealer Dysfunktion und

Eosinophilen-Infiltration (≥ 15 eos/hpf) in Ösophagusbiopsien [76]. Es wurden 27 Studien aus Nordamerika (13 Studien), Europa (9 Studien), Australien und Südamerika mit Angaben zur Prävalenz der EoE bei Erwachsenen und Kindern eingeschlossen.

Die Autoren geben eine gepoolte Gesamtprävalenz der EoE bei Erwachsenen und Kindern von **34,2/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 23,1; 47,5) an. Bei Erwachsenen liegt die gepoolte Prävalenz mit 42,2/100.000 Einwohner (95 %-KI: 31,1; 55) etwas höher als bei Kindern < 16 Jahren mit 34,4/100.000 Einwohner (95 %-KI: 22,3; 49,2). Mit 41,0/100.000 Einwohner (95 % KI: 25,7–59,9) wurde für Nordamerika (USA und Kanada) eine höhere gepoolte Prävalenz ermittelt als für Studien aus Europa mit 29,0/100.000 Einwohner (95 %-KI: 19,9; 39,8). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Arias et al. 2016

In der Meta-Analyse von Arias et al. aus dem Jahr 2016 war EoE definiert als Symptome ösophagealer Dysfunktion und Eosinophilen-Infiltration (≥ 15 eos/hpf) in Ösophagusbiopsien [77]. Es wurden 13 Studien mit Angaben zur Prävalenz der EoE bei Erwachsenen und Kindern eingeschlossen, davon 7 Studien aus Nordamerika, 5 Studien aus Europa und 1 Studie aus Australien.

Die gepoolte Gesamtprävalenz der EoE bei Erwachsenen und Kindern betrug **22,7/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 12,4; 36). Für Erwachsene wurde mit 32,5/100.000 Einwohner (95 %-KI: 12,4; 62,2) eine etwas höhere gepoolte Prävalenz ermittelt als für Kinder mit 19,1/100.000 Einwohner (95 %-KI: 7,9; 35,2). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Mit 30,7/100.000 Einwohner (95 %-KI: 16,2; 49,8) lag die gepoolte Prävalenz für Nordamerika etwa doppelt so hoch wie für Europa mit 16,1/100.000 Einwohner (95 %-KI: 7,9; 27,1), auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

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

Quelle	Anzahl Studien	Studienort (Anzahl Studien)	Studientyp	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Prävalenz (1/100.000) [95 %-KI]
Navarro et al. 2019 [76]	<u>Gesamt:</u> 24 Studien <u>Erwachsene:</u> 9 Studien <u>Kinder ≤ 16 Jahre:</u> 14 Studien	Nordamerika (13) Europa (9) Australien (k. A.) Südamerika (k. A.)	SLR und Meta-Analyse	Publikationen bis 09/2018	Erwachsene und Kinder	<u>Gesamt:</u> 34,2 [23,1; 47,5] <u>Erwachsene:</u> 42,2 [31,1-55] <u>Kinder ≤ 16 Jahre:</u> 34,4 [22,3; 49,2]
Arias et al. 2016 [77]	<u>Gesamt:</u> 13 Studien <u>Erwachsene:</u> 4 Studien <u>Kinder:</u>	Nordamerika (7) Europa (5) Australien (1)	SLR und Meta-Analyse	Publikationen bis 12/2014	Erwachsene und Kinder ^a	<u>Gesamt:</u> 22,7 [12,4; 36] <u>Erwachsene:</u> 32,5 [12,4; 62,2]

Quelle	Anzahl Studien	Studienort (Anzahl Studien)	Studientyp	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Prävalenz (1/100.000) [95 %-KI]
	7 Studien					<u>Kinder:</u> 19,1 [7,9; 35,2]
a: Keine näheren Angaben zum Alter der Patienten in der Studie bzw. den in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien. KI: Konfidenzintervall; SLR: Systematische Literaturrecherche						

Populationsbasierte Studien zur Prävalenz der EoE in Europa

Molina-Infante et al. 2018

In die prospektive Registerstudie von Molina-Infante et al. wurden zwischen 2007–2016 insgesamt 137 EoE-Patienten (≥ 16 Jahre) aus der spanischen Region Cáceres eingeschlossen [78]. EoE war definiert als Symptome ösophagealer Dysfunktion und Eosinophileninfiltration (≥ 15 eos/hpf) in Ösophagusbiopsien. Für das Jahr 2016 ergab sich eine Gesamtprävalenz der EoE von **81,73/100.000 Einwohner** (siehe Tabelle 3-2).

Studien aus dem Orphan Maintenance Assessment Report Jorveza®

Im OMAR für Jorveza® aus dem Jahr 2018 [79] wurden aktuelle populationsbasierte Studien zur Abschätzung der Prävalenz der EoE in Europa herangezogen (siehe Tabelle 3-2). Die 3 Studien aus Dänemark [80], den Niederlanden [81] und der Schweiz [82] sind alle in der Meta-Analyse von Arias et al. [77] sowie in der aktuelleren Meta-Analyse von Navarro et al. [76] eingeschlossen. Eine weitere schweizerische Studie von Hruz et al. aus dem Jahr 2011 [83] wird im OMAR ebenfalls aufgeführt, vor dem Hintergrund der aktuelleren Studien jedoch nicht herangezogen.

Die dänische Studie von Dellon et al. aus dem Jahr 2015 [80] wird vom *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) als methodisch besonders robust bewertet. Prävalente Fälle wurden in nationalen medizinischen Registern identifiziert, die Diagnosecodes, pathologische Befunde und Verordnungen auf Patientenebene verknüpfen. Außerdem wurden in diese Studie auch EoE-Patienten eingeschlossen, die auf PPI ansprachen (*PPI-responsive esophageal eosinophilia*, PPI-REE). PPI-REE wurde vor 2017 gemäß den damals geltenden Diagnosekriterien als eigenständige Krankheit von der EoE abgegrenzt. Der Einschluss von PPI-REE in die Definition der EoE entspricht dagegen der aktuell gebräuchlichen Definition der EoE [2]. Dellon et al. geben für den Zeitraum 1997–2012 eine kumulative Gesamtprävalenz der EoE in Dänemark von **13,8/100.000 Einwohner** an (siehe Tabelle 3-2).

In der niederländischen Studie von Warners et al. aus dem Jahr 2017 wurden prävalente Patienten über ein nationales cyto-/histologisches Register identifiziert. Die Prävalenz der EoE bei Erwachsenen und Kindern im Jahr 2015 wird mit **12,8/100.000 Einwohner** angegeben [81]. Auch diese Studie umfasste Patienten mit PPI-REE.

In der schweizerischen Studie von Giriens et al. aus dem Jahr 2015 wurde für Erwachsene und Kinder im Kanton Vaud für das Jahr 2013 eine Prävalenz der EoE von **24,1/100.000 Einwohner** berechnet und damit im Vergleich der drei populationsbasierten Studien die höchste Prävalenz [82]. In dieser Studie waren Patienten mit PPI-REE ausgeschlossen. Unter der Annahme, dass die Prävalenz der PPI-REE ähnlich hoch ist, wie die ermittelte Prävalenz der EoE ohne PPI-REE, wurde der von Giriens ermittelte Wert im OMAR auf rund **48/100.000 Einwohner** verdoppelt, um näherungsweise die Prävalenz der EoE einschließlich PPI-REE zu ermitteln.

Unter Berücksichtigung der insgesamt limitierten Datenlage zur Prävalenz der EoE in Europa und der Heterogenität der wenigen verfügbaren populationsbasierten Studien, wird vom COMP eine Prävalenz von **14–48/100.000 Einwohnern** (1,4–4,8/10.000) angenommen, und zwar basierend auf den Studien von Dellon et al. und Giriens et al. [80, 82].

Tabelle 3-2: Übersicht der populationsbasierten Studien zur Prävalenz der EoE in Europa

Quelle	Anzahl EoE-Patienten	Studienort	Datenbasis	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Prävalenz (Jahr) (1/100.000) [95 %-KI]
Molina-Infante et al. 2018 [78] ^b	137	Spanien (Bezirk Cáceres)	Prospektives Fallregister	2007–2016	Jugendliche und Erwachsene (16 bis 74 Jahre)	<u>2016:</u> 81,73 [k. A.]
Warners et al. 2017 ^c [81]	2.161	Niederlande	Nationale cyto-/histologische Datenbank	1996–2016	Erwachsene und Kinder (< 18 Jahre)	<u>2015:</u> 12,8 [12,79; 12,81]
Giriens 2015 ^c [82]	179	Schweiz (Kanton Vaud)	Review Patientenakten	1993–2013	Erwachsene und Kinder ^a	<u>2013:</u> 24,1 [k. A.]
Dellon et al. 2015 ^c [80]	844	Dänemark	3 nationale medizinische Register	1997–2012	Erwachsene und Kinder (< 18 Jahre)	<u>1997–2012:</u> 13,8 [k. A.]
Hruz et al. 2011 ^c [83]	46	Schweiz (Bezirk Olten)	Populationsbasierte retrospektive Studie (Schweizerische EoE-Datenbank)	1989–2009	Erwachsene und Kinder ^a	<u>2007–2009:</u> 42,8 [36,96; 67,33]

a: Keine näheren Angaben zum Alter der Patienten in der Studie.
b: Studie in der Meta-Analyse von Navarro et al. eingeschlossen.
c: Studien in den Meta-Analysen von Navarro et al. und Arias et al. eingeschlossen.
KI: Konfidenzintervall; SLR: Systematische Literaturrecherche; k. A. Keine Angaben.

Fazit zur Prävalenz der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen in Deutschland

Spezifische Quellen zur Prävalenz der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren in Deutschland wurden nicht identifiziert. Da es sich bei EoE um eine seltene Erkrankung handelt [79], ist die Datenlage zur Prävalenz der EoE insgesamt limitiert und die Ergebnisse der wenigen verfügbaren populationsbasierten Studien heterogen. Die Vergleichbarkeit der Studien mit unterschiedlichen Erhebungszeiträumen wird durch die Weiterentwicklung der EoE-Diagnosekriterien erschwert, wie beispielsweise dem Einschluss von PPI-REE in die Definition der EoE ab 2017 [2].

Unsicherheiten bestehen zudem hinsichtlich der Prävalenz in Abhängigkeit des Alters und der Region. So deuten die Ergebnisse der beiden Meta-Analysen [76, 77] darauf hin, dass die Prävalenz der EoE in Europa geringer ist als in Nordamerika und bei Kindern geringer als in der erwachsenen Bevölkerung. Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Für die im Anwendungsgebiet von Dupilumab relevante Altersgruppe der Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahren wurden keine spezifischen Angaben identifiziert. Vor diesem Hintergrund wird für die hier relevante Altersgruppe ab 12 Jahren die Gesamtprävalenz (Kinder und Erwachsene) als beste verfügbare Evidenz herangezogen.

Die aktuellsten Angaben zur Prävalenz der EoE bei Kindern und Erwachsenen insgesamt stammen aus der Meta-Analyse von Navarro et al. (34,2/100.000 Einwohner). Unter Berücksichtigung der im OMAR für Jorveza[®] vom COMP akzeptierten Spanne von 14–48/100.000 Einwohnern in Europa erscheint dieser Wert in der Größenordnung plausibel und auf den aktuellen Versorgungskontext in Deutschland gut übertragbar.

Somit wird für die Herleitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 basierend auf der Meta-Analyse von Navarro et al. eine Gesamtprävalenz der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen von **34,2/100.000 Einwohnern** angenommen [76].

Inzidenz der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen in Deutschland

Angaben zur Anzahl der Patienten, die jährlich neu an EoE erkranken, liegen aus den beiden Meta-Analysen von Navarro et al. und Arias et al. [76, 77] sowie aktuellen populationsbasierten Studien vor. Die Studiencharakteristika sowie die Ergebnisse zur Inzidenz der EoE sind in Tabelle 3-3 (Review und Meta-Analysen) und Tabelle 3-4 (Originalpublikationen) zusammengefasst und werden im folgenden Abschnitt erläutert.

Meta-Analysen

Navarro et al. 2019

In der bereits beschriebenen Meta-Analyse von Navarro et al. aus dem Jahr 2019 [76] wurden insgesamt 18 Studien mit Angaben zur Inzidenz der EoE bei Erwachsenen und Kindern eingeschlossen. Die gepoolte Gesamtinzidenz der EoE wird mit **4,4/100.000 Einwohnern** (95 %-KI: 2,8; 6,4) angegeben. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen zur Prävalenz, wurden in der erwachsenen Bevölkerung mit 7,7/100.000 Einwohner (95 %-KI: 1,8; 17,8) mehr Neuerkrankungen verzeichnet als bei Kindern < 16 Jahre mit 6,6/100.000 Einwohner (95 %-KI: 3,0; 11,7). Ebenfalls in Übereinstimmung zur Prävalenz erkrankten in Nordamerika jährlich

7/100.000 Einwohner (95 %-KI: 2,6; 13,6) neu an EoE und damit mehr als in Europa mit 2,7/100.000 Einwohner (95 %-KI: 2; 3,6).

Arias et al. 2016

In die Meta-Analyse von Arias et al. aus dem Jahr 2016 wurden 12 Studien zur Inzidenz der EoE bei Erwachsenen und Kindern eingeschlossen [77]. Die gepoolte Gesamtinzidenz betrug **3,7/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 1,7; 6,5). Ähnlich wie bei Navarro et al. waren auch laut dieser Studie in der erwachsenen Population mehr Neuerkrankungen (7,0/100.000 Einwohner; 95 %-KI: 1,0; 18,3) zu vermelden als bei Kindern (5,1/100.000 Einwohner; 95 %-KI: 1,5; 10,9). In Nordamerika war die gepoolte Gesamtinzidenz bei Erwachsenen und Kindern mit 5,4/100.000 Einwohnern (95 %-KI: 1,6; 11,5) höher als in Europa mit 1,7/100.000 Einwohner (95 %-KI: 1,0; 2,7).

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

Quelle	Anzahl Studien	Studienort (Anzahl Studien)	Studientyp	Bezugszeitraum	Alter [Jahre]	Inzidenz [1/100.000] [95 %-KI]
Navarro et al. 2019 [76]	<u>Gesamt:</u> 18 <u>Erwachsene:</u> 5 <u>Kinder ≤ 16 Jahre:</u> 10	Nordamerika (8) Europa (9) Südamerika (1)	SLR und Meta-Analyse	Publikationen bis 09/2018	Erwachsene und Kinder	<u>Gesamt:</u> 4,4 [2,8; 6,4] <u>Erwachsene:</u> 7,7 [1,8; 17,8] <u>Kinder < 16 Jahre:</u> 6,6 [3,0; 11,7]
Arias et al. 2016 [77]	<u>Gesamt:</u> 12 <u>Erwachsene:</u> 4 <u>Kinder:</u> 6	Nordamerika (7) Europa (5)	SLR und Meta-Analyse	Publikationen bis 12/2014	Erwachsene und Kinder ^a	<u>Gesamt:</u> 3,7 [1,7; 6,5] <u>Erwachsene:</u> 7,0 [1,0; 18,3] <u>Kinder:</u> 5,1 [1,5; 10,9]
a: Keine näheren Angaben zum Alter der Patienten in den eingeschlossenen Studien. KI: Konfidenzintervall; SLR: systematische Literaturrecherche						

Aktuellere Originalarbeiten

Hollaender et al. 2022

In die retrospektive, populationsbasierte Kohortenstudie von Hollaender et al. wurden zwischen 2007–2017 18 Kinder mit EoE in Dänemark eingeschlossen [84]. EoE war definiert als > 15 eos/hpf im Ösophagus. Die mediane Inzidenz bei Kindern < 18 Jahren betrug in diesem Zeitraum **0,86/100.000 Einwohner**.

De Rooij et al. 2020

In der niederländischen Querschnittsstudie von De Rooij et al. wurden zwischen 1995 und 2019 neu an EoE erkrankte Patienten in einem nationalen Register identifiziert, und zwar

ausschließlich mittels pathologischer Befunde [85]. Für das Jahr 2019 betrug die jährliche Inzidenz der EoE **3,16/100.000 Einwohner** (95 %-KI: 2,90; 3,44).

Izquierdo et al. 2021

In der prospektiven Querschnittsstudie von Izquierdo et al. aus dem Jahr 2021 wurde die Inzidenz der EoE bei Kindern < 15 Jahren in Spanien untersucht, die im Zeitraum 2014–2016 neu mit EoE diagnostiziert wurden [86]. EoE war definiert als das Vorhandensein von Symptomen einer ösophagealen Dysfunktion und einer Eosinophilen-Infiltration von Ösophagusbiopsien mit ≥ 15 eos/hpf, und zwar unabhängig vom Ansprechen auf eine PPI-Behandlung. Es wurden 148 Kinder mit EoE in die Studie eingeschlossen. Die mittlere jährliche Inzidenz wurde mit **15,2/100.000 Einwohner** berechnet.

Weitere Originalarbeiten

Weitere identifizierte Originalarbeiten, die bereits zur Bestimmung der Prävalenz im OMAR für Jorveza® herangezogen wurden (siehe oben), geben ebenfalls die Inzidenz der EoE an. Diese Publikationen sind zudem in der Meta-Analyse von Navarro et al. bzw. Arias et al. enthalten und sind in Tabelle 3-4 näher beschrieben.

Tabelle 3-4: Übersicht der identifizierten Originalarbeiten zur Inzidenz der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen

Quelle	Anzahl EoE-Patienten	Studienort	Studientyp / Datenbasis	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Inzidenz (1/100.000) [95 %-KI]
Hollaender et al. 2022 [84]	18	Dänemark	Retrospektive populationsbasierte Studie; Dänische EoE-Datenbank	2007–2017	Kinder (0 bis 17 Jahre)	<u>2007–2017:</u> 0,86 [k. A.]
De Rooij et al. 2020 [85]	4.061	Niederlande	Nationale cyto-/histologische Datenbank	1995–2019	Erwachsene und Kinder (< 18 Jahre)	<u>2019:</u> 3,16 [2,90; 3,44]
Izquierdo et al. 2021 [87]	148	Spanien	Prospektive populationsbasierte Querschnittsstudie (Krankenhausdaten)	09/2014–08/2016	Kinder (< 15 Jahre)	<u>2014–2016:</u> 15,2 [k. A.]
Molina-Infante et al. 2018 [78]	137	Spanien	Prospektives Fallregister	2007–2016	Jugendliche (≥ 16 Jahre) und Erwachsene	<u>2016:</u> 13,72 [k. A.]
Dellon et al. 2015 [80]	844	Dänemark	Retrospektive Registerstudie	1997–2012	Kinder (< 18 Jahre)	<u>2012:</u> 2,6 [k. A.]
Giriens et al. 2015 [82]	179	Schweiz (Vaud)	Populationsbasierte Studie (Patientenakten)	1993–2013	Erwachsene und Kinder	<u>2013:</u> 6,32 [k. A.]

Quelle	Anzahl EoE-Patienten	Studienort	Studientyp / Datenbasis	Bezugszeitraum	Studienpopulation	Inzidenz (1/100.000) [95 %-KI]
Hruz et al. 2011 [83]	46	Schweiz (Olten)	Prospektive populationsbasierte Studie	1989–2009	Kinder (< 16 Jahre) und Erwachsene	<u>2007–2009:</u> 7,4 [4,48; 11,34]
KI: Konfidenzintervall; k. A.: Keine Angabe						

Fazit zur Inzidenz der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen in Deutschland

Spezifische Quellen zur Anzahl der Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren in Deutschland, die jährlich neu an EoE erkranken, wurden nicht identifiziert. Wie bereits für die Prävalenz beschrieben, ist auch die Evidenz zur Inzidenz der EoE insgesamt limitiert; die Ergebnisse der verfügbaren Studien sind heterogen.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen zur Prävalenz, deuten die Ergebnisse der beiden Meta-Analysen [76, 77] darauf hin, dass in Europa weniger Menschen jährlich neu an EoE erkranken als in Nordamerika. Die im Vergleich zur erwachsenen Bevölkerung geringere Anzahl der Neuerkrankungen bei Kindern, spiegelt ebenfalls die Ergebnisse zur Prävalenz wider. Auch diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Für die im Anwendungsgebiet von Dupilumab relevante Population der Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahren wurden keine spezifischen Angaben identifiziert.

Für die Prognose der Inzidenz der EoE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren wird daher eine Anzahl von **4,4/100.000 Einwohnern** (95 %-KI: 2,8; 6,4) aus der Meta-Analyse von Navarro et al. angenommen [76].

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

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

Erwachsene sind häufiger von der Erkrankung betroffen als Kinder. So zeigten Navarro et al. eine Prävalenz bei Erwachsenen von 42,2/100.000 Einwohner (95 %-KI: 31,1; 55), während 34,4/100.000 (95 %-KI: 22,3; 49,2) Kinder (< 16 Jahren) betroffen waren [76]. Des Weiteren tritt EoE bei Männern (72,1/100.000 Einwohner; 95 %-KI: 41,3; 111,5) häufiger auf als bei Frauen (29,4/100.000 Einwohner; 95 %-KI: 14,8; 48,8) [76]. Männer im Alter von 30–50 Jahren erkranken besonders häufig an EoE [2].

Die mit zunehmendem Alter ansteigende Wahrscheinlichkeit, an EoE zu erkranken spiegelt sich ebenfalls in der Inzidenz der EoE wider. Die Anzahl der Erwachsenen, die jährlich neu an EoE erkranken, liegt mit 7,7/100.000 Einwohnern (95 %-KI: 1,8; 17,8) über der Zahl der

inzidenten Kinder mit 6,6/100.000 Einwohner (95 %-KI: 3,0; 11,7) [76]. Wie bei der Prävalenz zeigt sich bei der Inzidenz außerdem ein geschlechtsspezifischer Unterschied. So erkrankten jährlich mehr Männer als Frauen neu an EoE [78].

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

Prognose Prävalenz und Inzidenz in den nächsten 5 Jahren

Verlässliche Angaben zur Entwicklung der Prävalenz und der Inzidenz der EoE in den nächsten 5 Jahren in Deutschland konnten nicht identifiziert werden. In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Studien zu epidemiologischen Kennzahlen der EoE zeigt sich jedoch ein Anstieg der jährlich neu mit EoE diagnostizierten Patienten, der sich in einer steigenden Prävalenz widerspiegelt. Diese Entwicklung ist u. a. auf die zunehmende Bekanntheit der Erkrankung und eine daraus resultierende höhere Diagnoserate zurückzuführen [76, 85, 88]. Da die Zahl der EoE-Diagnosen jedoch schneller ansteigt als die Biopsierate, ist von weiteren Faktoren auszugehen, die zu einer Zunahme der Erkrankung in der Bevölkerung führen [88]. Der Einfluss der Weiterentwicklung der Diagnosekriterien auf die Fallzahlen geht aus der Meta-Analyse von Navarro et al. aus dem Jahr 2019 hervor [76]. In der Studie wurde u. a. die Prävalenz und Inzidenz der EoE in Abhängigkeit der geltenden Empfehlungen zur Diagnose der EoE untersucht (siehe Tabelle 3-5). Mit der Einführung erster Konsensus-Empfehlungen und deren Aktualisierung ist zwischen 2007 und 2017 ein Anstieg der Prävalenz und der Inzidenz von EoE zu erkennen.

Tabelle 3-5: Prävalenz und Inzidenz der EoE in Abhängigkeit der empfohlenen EoE-Diagnosekriterien

Zeitraum	Prävalenz ^a (1/100.000 Einwohner) [95 %-KI] ^b	Inzidenz ^a (1/100.000 Einwohner) [95 %-KI] ^b	Leitlinie / Empfehlung	Kriterien zur EoE- Diagnose/-Definition
Vor 2007	15,4 [10,4; 21,2]	2,6 [1,6; 3,9]	k. A.	Keine einheitlichen Empfehlungen vorhanden
Ab 2007– 2011	30,1 [19,6; 42,9]	2,3 [2,2; 2,4]	Erste Konsensus- Empfehlungen zu EoE 2007 [89]	EoE-Definition beinhaltet Differentialdiagnose von GERD (nachgewiesen durch fehlendes Ansprechen auf PPI)
Ab 2011– 2017	49,2 [27,1; 77,7]	8,7 [0,6; 25,9]	Aktualisierung der Konsensus- Empfehlungen [90]	PPI-REE als eigenständige Erkrankung definiert und nicht in EoE- Definition enthalten

Zeitraum	Prävalenz ^a (1/100.000 Einwohner) [95 %-KI] ^b	Inzidenz ^a (1/100.000 Einwohner) [95 %-KI] ^b	Leitlinie / Empfehlung	Kriterien zur EoE- Diagnose/-Definition
Nach 2017	63,2 [34,6; 100,3]	6,2 [3,5; 9,5]	EUREOS-Leitlinie 2017/AGREE- Konferenz 2018 [2]	EoE-Definition beinhaltet PPI-REE Patienten
PPI-REE: Protonenpumpeninhibitoren- <i>responsive esophageal eosinophilia</i> ; KI: Konfidenzintervall; k. A.: Keine Angabe a: Gesamtprävalenz und -inzidenz beziehen sich auf alle in den Studien eingeschlossenen Patienten (Erwachsene und Kinder) b: Quelle: Navarro et al. 2019 [76]				

Auch die Ergebnisse populationsbasierter Studien aus Dänemark, Spanien, den Niederlanden und den USA deuten auf einen Anstieg der Prävalenz und Inzidenz der EoE in den letzten 15 Jahren hin [78, 80, 91].

Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass sich diese insbesondere auf die Einführung neuer Diagnosekriterien und die zunehmende Bekanntheit zurückzuführende Entwicklung der letzten Jahre in den kommenden 5 Jahren in gleicher Weise fortsetzt. Daher wird die Prognose der Inzidenz und Prävalenz der EoE näherungsweise auf Grundlage der Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und der oben beschriebenen Gesamtprävalenz Kinder und Erwachsene von 34,2/100.000 Einwohner bzw. der Gesamtinzidenz von 4,4/100.000 Einwohner [76] berechnet.

In Tabelle 3-6 ist die Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Gesamterkrankung EoE, basierend auf der Entwicklung der deutschen Gesamtbevölkerung, für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre dargestellt. Grundlage für die Berechnung bildet die 15. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Hauptvarianten 1 und 3 [92].

Anhand dieser Vorausberechnung ergeben sich keine wesentlichen Änderungen der Anzahl prävalenter Erwachsener und Jugendlicher mit EoE innerhalb der nächsten Jahre.

Tabelle 3-6: Prognose der Prävalenz und Inzidenz der EoE in Deutschland für die Jahre 2023 bis 2028

Jahr	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre in Deutschland ^a	Prävalenz der EoE [1/100.000 Einwohner] ^b	Prognostizierte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre mit EoE in Deutschland	Inzidenz der EoE [1/100.000 Einwohner] ^b	Prognostizierte inzidente Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre mit EoE in Deutschland
2023	74.414.000–75.141.000	34,2	25.450–25.698	4,4	3.274–3.306
2024	74.382.000–75.359.000	34,2	25.439–25.773	4,4	3.273–3.316
2025	74.351.000–75.578.000	34,2	25.428–25.848	4,4	3.271–3.325
2026	74.340.000–75.814.000	34,2	25.424–25.928	4,4	3.271–3.336
2027	74.326.000–76.041.000	34,2	25.419–26.006	4,4	3.270–3.346
2028	74.325.000–76.278.000	34,2	25.419–26.087	4,4	3.270–3.356

a: Die Spanne ergibt sich aus den Hauptvarianten 1 („Moderate Entwicklung der Fertilität und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo“) und 3 („Moderate Entwicklung der Fertilität und Lebenserwartung bei hohem Wanderungssaldo“) der 15. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Stand 12/2021) [92].

b: Gesamtprävalenz und -inzidenz basieren auf der Meta-Analyse von Navarro et al. [76]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dupilumab (Dupixent®)	4.440–4.955	3.906–4.359

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Zielpopulation

Für die Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab wird zunächst die in Abschnitt 3.2.3 ermittelte Prävalenz der EoE insgesamt angenommen. Entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebiets erfolgt im 2. Schritt eine Einschränkung auf Patienten, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Im letzten Schritt wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Die schrittweise Berechnung ist in Tabelle 3-8 zusammengefasst und wird im Folgenden erläutert.

Schritte 1a und 1b: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE in Deutschland

Der Herleitung der Zielpopulation wird die Prävalenz von 34,2/100.000 Einwohnern aus der Meta-Analyse von Navarro et al. zu Grunde gelegt [76] (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Prävalenz wird als Ausgangswert herangezogen, da es sich bei EoE um eine chronische Erkrankung handelt und prävalente Patienten grundsätzlich für eine Therapie in Betracht kommen.

Aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes zum 31.12.2021 ergibt sich eine Bevölkerungszahl (Bevölkerung ab 12 Jahre) von 73.886.384 Personen [93]. Demnach beläuft sich die Anzahl der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE in Deutschland im Jahr 2021 auf **25.269**.

Unsicherheiten bestehen dahingehend, dass basierend auf den vorliegenden Daten die Prävalenz bei Kindern niedriger ist als bei Erwachsenen (s. Abschnitt 3.2.3). Die Übertragung der Gesamtprävalenz (Erwachsene und Kinder) auf die hier relevante Population der Patienten ≥ 12 Jahre führt damit tendenziell zu einer Unterschätzung der Prävalenz. Umgekehrt führt der Einschluss von Studien aus Nordamerika, wo tendenziell höhere Fallzahlen zu verzeichnen sind als in Europa, zu einer möglichen Überschätzung. Insgesamt ist die hier angenommene Prävalenz aus der Studie von Navarro et al. [76] die verlässlichste verfügbare Angabe. Auch im Vergleich zu der im OMAR für Jorveza® angenommenen Prävalenz erscheint der Wert plausibel und auf die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland gut übertragbar.

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

Zum Anteil der Patienten, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder die für eine solche Therapie nicht in Betracht kommen, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt.

Die Studie von Laserna-Mendieta et al. aus dem Jahr 2020 untersuchte das Therapieansprechen von EoE-Patienten auf Diäten, topische Kortikosteroide (TCS) und Protonenpumpen-inhibitoren (PPI) in einer Stichprobe der EoE-CONNECT-Datenbank [68]. In die Studie wurden Erwachsene und Kinder (< 18 Jahre) mit EoE aus Spanien und Italien aufgenommen, die mindestens eine der genannten Therapien erhalten hatten. Daten zur Erstlinientherapie der EoE lagen für 589 Patienten vor, Daten zur Zweitlinientherapie für 344 Patienten.

In der Studie wurde der Anteil der Patienten berechnet, die auf eine Erst- bzw. Zweitlinientherapie mit TCS bzw. PPI klinisch-histologisch ansprechen. Klinisch-histologisches Ansprechen war definiert als symptomatische Remission (> 50 % Reduktion des *Dysphagia Symptom Score* (DSS) nach Therapieende im Vergleich zu Baseline) oder symptomatische Verbesserung (≤ 50 % Reduktion des DSS nach Therapieende im Vergleich zu Baseline) und gleichzeitiger histologischer Remission (< 15 eos/hpf).

Aus den publizierten Anteilen der Patienten mit klinisch-histologischem Ansprechen lässt sich ein Anteil von Patienten, die in der Erstlinientherapie nicht auf PPI ansprechen (49,8 %) und in der Zweitlinientherapie nicht auf TCS ansprechen (19,4 %) von 9,66 % berechnen. Der Anteil der Patienten, die in der Erstlinientherapie nicht auf TCS ansprechen (32,3 %) und in der Zweitlinientherapie nicht auf PPI (30,8 %), liegt bei 9,95 % [68]. In Summe ergibt sich für die beiden Therapiesequenzen ein Anteil von **19,61 %** der Patienten, die nicht auf PPI und TCS in jeglicher Reihenfolge ansprechen.

Weitere Angaben zum Anteil der Patienten, die nicht bzw. nicht adäquat auf konventionelle medikamentöse Therapien (PPI und TCS) ansprechen, liegen aus der Zulassungsstudie BUL-1/EEA (NCT: NCT02434029) mit Budesonid (Jorveza[®]) mit insgesamt 88 erwachsenen EoE-Patienten vor [94, 95]. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten einen dokumentierten Therapieversuch mit PPI haben. Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten mit klinisch-histologischer Remission zu Behandlungswoche 6. Patienten, die nicht auf die sechswöchige Therapie ansprechen, konnten für weitere 6 Wochen mit Budesonid behandelt werden. Die klinische Remission war definiert als ein Schweregrad ≤ 2 auf einer numerischen Bewertungsskala für die Symptome Dysphagie und Odynophagie, die histologische Remission war definiert als Spitzenwert der Eosinophilen < 16 eos/hpf.

Aus einem berichteten Anteil von 84,7 % der Patienten, die bis Woche 12 eine klinisch-histologische Remission erreichten [95], ergibt sich ein Anteil von 15,3 % der Patienten, die nach einer Erstlinientherapie mit PPI nicht auf TCS (hier: Budesonid) als Zweitlinientherapie ansprechen. Zur Berücksichtigung der Patienten, die in der Erstlinientherapie nicht auf PPI ansprechen, wird ein Anteil von 49,8 % Patienten, die nicht auf PPI ansprechen aus der

Publikation der EoE-Connect angenommen. Daraus ergibt sich ein Anteil der Patienten, die als Erstlinientherapie nicht auf PPI und als Zweitlinientherapie nicht auf TCS ansprachen von 7,62 %. Da die Studie BUL-1/EEA nur eine der beiden möglichen Therapiesequenzen (PPI gefolgt von TCS) abdeckt, wird der Anteil von 9,95 % der Patienten, die auf die TCS in der Erstlinientherapie und PPI in der Zweitlinientherapie nicht ansprachen aus der Publikation des EoE-Connect-Registers addiert [68]. Daraus ergibt sich ein Anteil von **17,57 %** (=7,62 % + 9,95 %) der Patienten, die auf PPI und TCS in jeglicher Reihenfolge nicht ansprachen.

Für die Berechnung der Zielpopulation für Dupilumab wird eine Spanne von **17,57–19,61%** der Patienten angenommen, die durch konventionelle medikamentöse Therapien (PPI, TCS) unzureichend kontrolliert sind.

Somit ergibt sich eine Spanne von **4.440 Patienten bis 4.955** Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahren mit EoE, die durch eine konventionelle Medikamentöse Therapie unzureichend kontrolliert sind.

Eine Unsicherheit besteht darin, dass der Anteil der Patienten, die für konventionelle medikamentöse Therapien aufgrund von Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht infrage kommen, nicht berücksichtigt wurde. Da außer Überempfindlichkeiten gegen den jeweiligen Wirkstoff bzw. gleichzeitiger Anwendung von Nelfinavir (für PPI) keine Kontraindikationen aus den Fachinformation von Jorveza[®] [70] oder PPI [96] vorliegen, wird dieser Anteil jedoch als vernachlässigbar angenommen. Die berechnete Spanne von 17,57–19,61 % ist somit eine gute Näherung für den Anteil der Patienten, die gemäß Anwendungsgebiet von Dupilumab durch konventionelle medikamentöse Therapien unzureichend kontrolliert sind oder dafür nicht infrage kommen.

Schritt 3: GKV-Patienten in der Zielpopulation

Angaben zum Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung liefert die Quelle „Gesetzliche Krankenversicherung-Kennzahlen und Faustformeln“ des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) [97]. In den Daten finden sich jedoch keine Angaben zu GKV-Versicherten unter den Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Um die Werte auszugleichen werden Daten des Bundesamtes für Soziale Sicherung (BAS) zum Risikostrukturausgleich verwendet [98]. Anhand der Auswertungen zu „GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2021“ kann die Größe der GKV-Population für bestimmte Altersgruppen ermittelt werden.

Hierfür werden die Versichertentage für die Altersstufe 1–11 Jahre für beide Geschlechter für das Jahr 2021 summiert und durch 365 Kalendertage dividiert. Für das Alter 0 werden die Versichertentage durch 183 dividiert und ebenfalls hinzuaddiert. Damit können die Kinder erfasst werden, die im Laufe eines Kalenderjahres geboren werden und somit nicht 365 Tage versichert waren. Es resultieren 8.291.929 GKV-versicherte Kinder unter 12 Jahren. Nach Abzug der Kinder unter 12 Jahren von den in der GKV-Statistik des BMG ermittelten Gesamtbevölkerung der GKV-Versicherten (73.294.000 GKV-Versicherte, Stand 2021) ergeben sich 65.002.071 GKV-versicherte Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren [97]. Im Verhältnis zur

Bevölkerungsanzahl der ≥ 12 -Jährigen in Deutschland (73.886.384 Personen) entspricht dies einem Anteil von **87,98 %** [93].

Daraus ergibt sich für die Anzahl der GKV-versicherten Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahren mit EoE, die auf konventionelle medikamentöse Therapien nicht ansprechen oder für die eine solche Therapie nicht infrage kommt ein Wert von **3.906 Patienten bis 4.359 Patienten**.

Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation von Dupilumab im Anwendungsgebiet EoE

#	Population	Anzahl der Patienten
1a)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in Deutschland ^a	73.886.384
1b)	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit EoE in Deutschland (Prävalenz: 34,2/100.000 Einwohner) ^b	25.269
2	Patienten, die nicht auf eine konventionelle medikamentöse Therapie ansprechen oder intolerant oder kontraindiziert gegenüber einer solchen Therapie waren (17,57 %–19,61 %) ^c	4.440–4.955
3	GKV-Patienten in der Zielpopulation (87,98 %) ^d	3.906–4.359

a: Quelle: Statistisches Bundesamt Destatis [93]
b: Quelle: Navarro et al. 2019 [76]
c: Quellen: Laserna-Mendieta et al. 2020 [68]; Jorveza[®] Fachinformation [70]
d: Quelle: GKV-Statistik des BMG [97]
BMG: Bundesgesundheitsministerium; EoE: Eosinophile Ösophagitis; TCS: Topische Kortikosteroide; PPI: Protonenpumpeninhibitoren

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dupilumab (Dupixent®)	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	Beträchtlich	3.906–4.359

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientenpopulation, für die auf Basis der in Modul 4H dargestellten Evidenz ein therapeutisch bedeutsamer beträchtlicher Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht in vollem Umfang der in Abschnitt 3.2.4 abgeleiteten Zielpopulation. Die Herleitung dieser Patientenpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von EoE in Deutschland wurde am 18.07.2022 eine orientierende Literaturrecherche in Medline (PubMed) durchgeführt. Epidemiologische Kennzahlen für EoE in Deutschland zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz, insbesondere für Patienten, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, konnten nicht identifiziert werden. Daher wurde die Prävalenz und Inzidenz für die Zielpopulation basierend auf Publikationen abgeschätzt. Folgende Suchterme wurden für die orientierende Literaturrecherche in Medline (PubMed) verwendet: „*eosinophilic esophagitis epidemiology*“, „*eosinophilic esophagitis prevalence*“, „*eosinophilic esophagitis incidence*“, „*eosinophilic esophagitis germany*“.

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Gonsalves NP, Aceves SS (2020): Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*; 145(1):1-7.
2. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. (2017): Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*; 5(3):335-58.
3. Miehlke S, Schlag C, Storr M, Arnim UV (2018): [Eosinophilic Esophagitis Update: New Guidelines of the European Study Group EUREOS]. (Eosinophile Ösophagitis Update 2017: Neue Leitlinien der europäischen Studiengruppe EUREOS). *Z Gastroenterol*; 56(2):139-50.
4. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, Smout A, Bredenoord AJ (2018): The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol*; 113(6):836-44.
5. Muir A, Falk GW (2021): Eosinophilic Esophagitis: A Review. *Jama*; 326(13):1310-8.

6. Enns R, Kazemi P, Chung W, Lee M (2010): Eosinophilic esophagitis: clinical features, endoscopic findings and response to treatment. *Can J Gastroenterol*; 24(9):547-51.
7. Dellon ES, Irani AM, Hill MR, Hirano I (2013): Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*; 38(6):634-42.
8. Lucendo AJ, Arias-González L, Molina-Infante J, Arias Á (2018): Determinant factors of quality of life in adult patients with eosinophilic esophagitis. *United European Gastroenterol J*; 6(1):38-45.
9. Lu M, Goodwin B, Vera-Llonch M, Williams J (2022): Disease Burden and Treatment Patterns Associated With Eosinophilic Esophagitis in the United States: A Retrospective Claims Study. *J Clin Gastroenterol*; 56(2):133-40.
10. Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, Hunter H, Venter C, Spergel JM (2019): Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy*; 49(3):269-84.
11. Taft TH, Kern E, Kwiatek MA, Hirano I, Gonsalves N, Keefer L (2011): The adult eosinophilic oesophagitis quality of life questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther*; 34(7):790-8.
12. Muir AB, Brown-Whitehorn T, Godwin B, Cianferoni A (2019): Eosinophilic esophagitis: early diagnosis is the key. *Clin Exp Gastroenterol*; 12:391-9.
13. Inage E, Furuta GT, Menard-Katcher C, Masterson JC (2018): Eosinophilic esophagitis: pathophysiology and its clinical implications. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 315(5):G879-g86.
14. Flood EM, Beusterien KM, Amonkar MM, Jurgensen CH, Dewit OE, Kahl LP, et al. (2008): Patient and caregiver perspective on pediatric eosinophilic esophagitis and newly developed symptom questionnaires*. *Curr Med Res Opin*; 24(12):3369-81.
15. Taft TH, Guadagnoli L, Edlynn E (2019): Anxiety and Depression in Eosinophilic Esophagitis: A Scoping Review and Recommendations for Future Research. *J Asthma Allergy*; 12:389-99.
16. Votto M, Castagnoli R, De Filippo M, Brambilla I, Cuppari C, Marseglia GL, et al. (2020): Behavioral issues and quality of life in children with eosinophilic esophagitis. *Minerva Pediatr*; 72(5):424-32.
17. Klinnert MD, Silveira L, Harris R, Moore W, Atkins D, Fleischer DM, et al. (2014): Health-related quality of life over time in children with eosinophilic esophagitis and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 59(3):308-16.
18. Hewett R, Alexakis C, Farmer AD, Ainley J, Chhaya V, Hayat JO, et al. (2017): Effects of eosinophilic oesophagitis on quality of life in an adult UK population: a case control study. *Dis Esophagus*; 30(1):1-7.
19. Safroneeva E, Coslovsky M, Kuehni CE, Zwahlen M, Haas NA, Panczak R, et al. (2015): Eosinophilic oesophagitis: relationship of quality of life with clinical, endoscopic and histological activity. *Aliment Pharmacol Ther*; 42(8):1000-10.
20. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. (2018): Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*; 154(2):333-45.
21. Zhernov YV, Vysochanskaya SO, Sukhov VA, Zaostrovtsseva OK, Gorshenin DS, Sidorova EA, et al. (2021): Molecular Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. *Int J Mol Sci*; 22(24):13183.
22. Shukla A, Mishra A, Venkateshaiah SU, Manohar M, Mahadevappa CP, Mishra A (2015): Elements Involved In Promoting Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *J Genet Syndr Gene Ther*; 6(2):265.

23. Racca F, Pellegatta G, Cataldo G, Vespa E, Carlan E, Pelaia C, et al. (2021): Type 2 Inflammation in Eosinophilic Esophagitis: From Pathophysiology to Therapeutic Targets. *Front Physiol*; 12:815842.
24. Davis BP, Rothenberg ME (2016): Mechanisms of Disease of Eosinophilic Esophagitis. *Annu Rev Pathol*; 11:365-93.
25. Chen JW, Kao JY (2017): Eosinophilic esophagitis: update on management and controversies. *Bmj*; 359:j4482.
26. Miller DE, Forney C, Rochman M, Cranert S, Habel J, Rymer J, et al. (2019): Genetic, Inflammatory, and Epithelial Cell Differentiation Factors Control Expression of Human Calpain-14. *G3 (Bethesda)*; 9(3):729-36.
27. Muir AB, Wang JX, Nakagawa H (2019): Epithelial-stromal crosstalk and fibrosis in eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol*; 54(1):10-8.
28. Aceves SS, Chen D, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH (2010): Mast cells infiltrate the esophageal smooth muscle in patients with eosinophilic esophagitis, express TGF- β 1, and increase esophageal smooth muscle contraction. *J Allergy Clin Immunol*; 126(6):1198-204.e4.
29. Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA (2010): T-cell response to allergens. *Chem Immunol Allergy*; 95:22-44.
30. Cocks BG, de Waal Malefyt R, Galizzi JP, de Vries JE, Aversa G (1993): IL-13 induces proliferation and differentiation of human B cells activated by the CD40 ligand. *Int Immunol*; 5(6):657-63.
31. Abonia JP, Blanchard C, Butz BB, Rainey HF, Collins MH, Stringer K, et al. (2010): Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*; 126(1):140-9.
32. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD (2010): IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*; 125(2 Suppl 2):S73-80.
33. Nilsson G, Nilsson K (1995): Effects of interleukin (IL)-13 on immediate-early response gene expression, phenotype and differentiation of human mast cells. Comparison with IL-4. *Eur J Immunol*; 25(3):870-3.
34. McLeod JJ, Baker B, Ryan JJ (2015): Mast cell production and response to IL-4 and IL-13. *Cytokine*; 75(1):57-61.
35. Noti M, Wojno ED, Kim BS, Siracusa MC, Giacomini PR, Nair MG, et al. (2013): Thymic stromal lymphopoietin-elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. *Nat Med*; 19(8):1005-13.
36. Roufosse F (2018): Targeting the Interleukin-5 Pathway for Treatment of Eosinophilic Conditions Other than Asthma. *Front Med (Lausanne)*; 5:49.
37. Wechsler JB, Bryce PJ (2014): Allergic mechanisms in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*; 43(2):281-96.
38. Doherty TA, Baum R, Newbury RO, Yang T, Dohil R, Aquino M, et al. (2015): Group 2 innate lymphocytes (ILC2) are enriched in active eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*; 136(3):792-4.e3.
39. Camelo A, Rosignoli G, Ohne Y, Stewart RA, Overed-Sayer C, Sleeman MA, et al. (2017): IL-33, IL-25, and TSLP induce a distinct phenotypic and activation profile in human type 2 innate lymphoid cells. *Blood Adv*; 1(10):577-89.
40. Davis BP (2018): Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol*; 55(1):19-42.

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

57. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU (2003): Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology*; 125(6):1660-9.
58. Chehade M, Jones SM, Pesek RD, Burks AW, Vickery BP, Wood RA, et al. (2018): Phenotypic Characterization of Eosinophilic Esophagitis in a Large Multicenter Patient Population from the Consortium for Food Allergy Research. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 6(5):1534-44.e5.
59. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM (2018): Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 6(5):1528-33.
60. Richter JE, Rubenstein JH (2018): Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*; 154(2):267-76.
61. Straumann A (2008): The natural history and complications of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*; 18(1):99-118; ix.
62. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR (2013): Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*; 62(4):489-95.
63. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, et al. (2017): Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus*; 30(3):1-8.
64. DGVS (2023): S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). AWMF. [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0131_S2k_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile_Oesophagitis_2023-03.pdf.
65. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
66. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA (2013): ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*; 108(5):679-92; quiz 93.
67. Aceves SS (2014): Unmet therapeutic needs in eosinophilic esophagitis. *Dig Dis*; 32(1-2):143-8.
68. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Savarino E, Perelló A, Pérez-Martínez I, Guagnozzi D, et al. (2020): Efficacy of Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Real-World Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 18(13):2903-11.e4.
69. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, et al. (2019): Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*; 157(1):65-73.e5.
70. Dr. Falk Pharma GmbH (2018): Jorveza® 0,5 mg/1 mg Schmelztabletten; Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
71. Eluri S, Runge TM, Hansen J, Kochar B, Reed CC, Robey BS, et al. (2017): Diminishing Effectiveness of Long-Term Maintenance Topical Steroid Therapy in PPI Non-Responsive Eosinophilic Esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol*; 8(6):e97.

72. Greuter T, Busmann C, Safroneeva E, Schoepfer AM, Biedermann L, Vavricka SR, et al. (2017): Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Corticosteroids: Development and Evaluation of a Therapeutic Concept. *Am J Gastroenterol*; 112(10):1527-35.
73. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Arias A, Lucendo AJ (2017): Update on dietary therapy for eosinophilic esophagitis in children and adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*; 11(2):115-23.
74. Philpott H, Dellon E (2018): Histologic improvement after 6 weeks of dietary elimination for eosinophilic esophagitis may be insufficient to determine efficacy. *Asia Pac Allergy*; 8(2):e20.
75. Gonsalves N (2015): Dietary Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*; 11(4):267-76.
76. Navarro P, Arias Á, Arias-González L, Laserna-Mendieta EJ, Ruiz-Ponce M, Lucendo AJ (2019): Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*; 49(9):1116-25.
77. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ (2016): Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*; 43(1):3-15.
78. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, Mata-Romero P, Lucendo AJ, Arias A (2018): Rising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007-2016). *United European Gastroenterol J*; 6(1):29-37.
79. European Medicines Agency (EMA) (2018): Orphan Maintenance Assessment Report Jorveza (Budesonid). [Zugriff: 28.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/jorveza-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
80. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, Shaheen NJ, Vyberg M, Sorensen HT, et al. (2015): The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*; 41(7):662-70.
81. Warners MJ, de Rooij W, van Rhijn BD, Verheij J, Bruggink AH, Smout A, et al. (2018): Incidence of eosinophilic esophagitis in the Netherlands continues to rise: 20-year results from a nationwide pathology database. *Neurogastroenterol Motil*; 30(1):e13165.
82. Giriens B, Yan P, Safroneeva E, Zwahlen M, Reinhard A, Nydegger A, et al. (2015): Escalating incidence of eosinophilic esophagitis in Canton of Vaud, Switzerland, 1993-2013: a population-based study. *Allergy*; 70(12):1633-9.
83. Hruz P, Straumann A, Busmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, et al. (2011): Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol*; 128(6):1349-50.e5.
84. Holländer M, Terkelsen JH, Kramme F, Bredal K, Kragholm K, Dalby K, et al. (2022): The incidence of eosinophilic oesophagitis in 2007-2017 among children in North Denmark Region is lower than expected. *BMC Pediatr*; 22(1):183.
85. de Rooij WE, Barendsen ME, Warners MJ, van Rhijn BD, Verheij J, Bruggink AH, et al. (2021): Emerging incidence trends of eosinophilic esophagitis over 25 years: Results of a nationwide register-based pathology cohort. *Neurogastroenterol Motil*; 33(7):e14072.

86. La Orden Izquierdo E, Gutiérrez Junquera C, Mahillo-Fernández I, Subiza Garrido-Lestache J, Román Riechmann E (2019): Increasing Incidence of Pediatric Eosinophilic Esophagitis in the Southwest of Madrid, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*; 29(1):24-9.
87. La Orden Izquierdo E, Mahillo-Fernández I, Fernández Fernández S, Barrio Torres J, Román Riechmann E, Gutiérrez Junquera C (2021): Rising trend in pediatric eosinophilic esophagitis incidence in Spain: Results of a prospective study 2014-16. *Pediatr Allergy Immunol*; 32(6):1307-15.
88. Dellon ES, Hirano I (2018): Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*; 154(2):319-32.e3.
89. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. (2007): Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*; 133(4):1342-63.
90. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. (2011): Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*; 128(1):3-20.e6; quiz 1-2.
91. Whitney-Miller CL, Katzka D, Furth EE (2009): Eosinophilic esophagitis: a retrospective review of esophageal biopsy specimens from 1992 to 2004 at an adult academic medical center. *Am J Clin Pathol*; 131(6):788-92.
92. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2021): Bevölkerung Deutschlands bis 2070. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 und 3. [Zugriff: 19.01.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0004&bypass=true&levelindex=1&levelid=1661520472867#abreadcrumb>.
93. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes 2021 (EVAS-Nr. 12411-0005). [Zugriff: 19.01.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1674142524054#abreadcrumb>.
94. Straumann A, Lucendo AJ, Miehle S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, et al. (2020): Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*; 159(5):1672-85.e5.
95. Lucendo AJ, Miehle S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, et al. (2019): Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*; 157(1):74-86.e15.
96. Takeda GmbH (2013): Dexilant® 30 mg/60 mg, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 14.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
97. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2022): Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2010 bis 2022. [Zugriff: 19.01.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
98. Bundesamt für Soziale Sicherung (BAS) (2021): GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2021 (Stand: 11.01.2023). [Zugriff: 19.01.2023]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen	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	Zyklisch: 1-mal alle 7 Tage	52	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)				
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	Kontinuierlich: 1- bis 2-mal täglich	365-730	1 Tag
Esomeprazol Magensaftresistente Hartkapseln		Kontinuierlich: 1- bis 2-mal täglich	365-730	1 Tag
Lansoprazol Magensaftresistente Hartkapseln		Kontinuierlich: 1- bis 2-mal täglich	365-730	1 Tag
Rabeprazol Magensaftresistente Tabletten		Kontinuierlich: 1- bis 2-mal täglich	365-730	1 Tag
Pantoprazol Magensaftresistente Tabletten		Kontinuierlich: 1- bis 2-mal täglich	365-730	1 Tag
Dexlansoprazol (Dexilant®) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung		Kontinuierlich: 1-mal täglich	365	1 Tag

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Budesonid				
Budesonid (Jorveza®) 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 nicht in Betracht kommt	Kontinuierlich: 2-mal täglich	730	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel:

Dupilumab

Dupilumab (Dupixent®) 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].

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Dupilumab in Tabelle 3-10 basieren auf der Fachinformation von Dupixent®[1]. Dementsprechend wird Dupilumab einmal alle 7 Tage verabreicht, was zu 52 Behandlungen pro Patient pro Jahr führt. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Folglich ergeben sich insgesamt 52 Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit Dupilumab.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Protonenpumpeninhibitor:

Die Angaben zum Behandlungsmodus, Dosierung und Darreichungsform sowie die Auswahl der Protonenpumpeninhibitoren aus Tabelle 3-10 sind dem Protokoll der Phase-III-Studie

entnommen [2]. Dementsprechend wurden als Darreichungsformen entweder Tabletten oder Hartkapseln berücksichtigt, während intravenöse Darreichungsformen nicht betrachtet wurden. Gemäß Studienprotokoll beträgt die Behandlungsdauer für die Protonenpumpeninhibitoren 52 Wochen, weshalb für die Kalkulation der Jahrestherapiekosten ein Jahr (365 Tage) angenommen wird.

Omeprazol:

Omeprazol wird kontinuierlich ein- bis zweimal täglich eingenommen, woraus sich 365 bis 730 Behandlungen pro Patient pro Jahr berechnen. Gemäß Studienprotokoll beträgt die Behandlungsdauer 52 Wochen, woraus sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben.

Esomeprazol:

Esomeprazol wird kontinuierlich ein- bis zweimal täglich verabreicht, was zu 365 bis 730 Behandlungen pro Patient pro Jahr führt. Dem Studienprotokoll entsprechend werden 52 Wochen als Behandlungsdauer angesetzt, was 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr entspricht.

Lansoprazol:

Lansoprazol wird kontinuierlich ein- bis zweimal täglich angewendet, woraus sich 365 bis 730 Behandlungen pro Patient pro Jahr ableiten. Gemäß Studienprotokoll liegt die Behandlungsdauer von Lansoprazol bei 52 Wochen, was zu 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr führt.

Rabeprazol:

Gemäß Studienprotokoll wird Rabeprazol kontinuierlich ein- bis zweimal täglich eingenommen, woraus sich 365 bis 730 Behandlungen pro Patient pro Jahr ableiten. Als Behandlungsdauer werden 52 Wochen angesetzt, was zu 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr führt.

Pantoprazol:

Die Behandlung mit Pantoprazol erfolgt kontinuierlich ein- bis zweimal täglich, was zu 365 bis 730 Behandlungen pro Patient pro Jahr führt. Gemäß Studienprotokoll liegt die Behandlungsdauer von Pantoprazol bei 52 Wochen, woraus sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr berechnen.

Dexlansoprazol:

Dexlansoprazol wird kontinuierlich einmal täglich verabreicht, woraus sich 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr berechnen. Die Behandlungsdauer beträgt gemäß Studienprotokoll 52 Wochen, was zu 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr führt.

Budesonid:**Budesonid:**

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Budesonid aus Tabelle 3-10 basieren auf der Fachinformation von Jorveza® [3]. Demnach wird Budesonid kontinuierlich zweimal täglich eingenommen, was zu 730 Behandlungen pro Patient pro Jahr führt. In der Fachinformation von Jorveza® ist keine maximale Therapiedauer angegeben. Vielmehr soll die Dauer der Erhaltungstherapie vom behandelnden Arzt bestimmt werden. Aus diesem Grund wird als Behandlungsdauer ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Folglich ergeben sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen	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	Zyklisch: 1-mal alle 7 Tage	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)			
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	Kontinuierlich: 1- bis 2-mal täglich	365
Esomeprazol Magensaftresistente Hartkapseln		Kontinuierlich: 1- bis 2-mal täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Lansoprazol Magensaftresistente Hartkapseln	therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	Kontinuierlich: 1- bis 2-mal täglich	365
Rabeprazol Magensaftresistente Tabletten		Kontinuierlich: 1- bis 2-mal täglich	365
Pantoprazol Magensaftresistente Tabletten		Kontinuierlich: 1- bis 2-mal täglich	365
Dexlansoprazol (Dexilant®) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung		Kontinuierlich: 1-mal täglich	365
Budesonid			
Budesonid (Jorveza®)	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	Kontinuierlich: 2-mal täglich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen	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	52	300 mg (\cong 1 Fertigspritze à 300 mg)	15.600 mg (\cong 52 Fertigspritzen à 300 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)				
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	365 Tage	40 mg – 20 mg (\cong 1 Tablette à 40 mg oder einer dosisgleich geteilten Tablette à 40 mg)	14.600 mg (\cong 365 Tabletten à 40 mg oder 365 dosisgleich geteilten Tabletten à 40 mg = 730 Tabletten à 20 mg)
Esomeprazol Magensaftresistente Hartkapseln		365 Tage	40 mg – 20 mg (\cong 1 Hartkapsel à 40 mg oder 1 Hartkapsel à 20 mg)	14.600 mg (\cong 365 Hartkapseln à 40 mg oder 730 Hartkapseln à 20 mg)
Lansoprazol Magensaftresistente		365 Tage	60 mg – 30 mg (\cong 2 Hartkapseln à	21.900 mg (\cong 730 Hartkapseln à

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Hartkapseln	Betracht kommt		30 mg oder 1 Hartkapsel à 30 mg)	30 mg)
Rabeprazol Magensaftresistente Tabletten		365 Tage	40 mg – 20 mg (\cong 2 Tabletten à 20 mg oder 1 Tablette à 20 mg)	14.600 mg (\cong 730 Tabletten à 20 mg)
Pantoprazol Magensaftresistente Tabletten		365 Tage	80 mg – 40 mg (\cong 2 Tabletten à 40 mg oder 1 Tablette à 40 mg)	29.200 mg (\cong 730 Tabletten à 40 mg)
Dexlansoprazol (Dexilant®) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung		365 Tage	60 mg (\cong 1 Tablette à 60 mg)	21.900 mg (\cong 365 Tabletten à 60 mg)
Budesonid				
Budesonid (Jorveza®) Schmelztabletten	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körper- gewicht von mindestens 40 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamen- tösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Be- tracht kommt	365 Tage	0,5 mg – 1 mg (\cong 1 Schmelz- tablette à 0,5 mg oder 1 Schmelz- tablette à 1 mg)	365 mg – 730 mg (\cong 730 Schmelz- tabletten à 0,5 mg oder 730 Schmelztabletten à 1 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient aus Tabelle 3-12 notwendigen Angaben zur Dosierung basieren auf den Angaben der entsprechenden Fachinformation [1, 3] und dem Studienprotokoll der Phase-III-Studie [2] und wurden mit den Angaben zur Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr aus Tabelle 3-10 zusammengeführt. Dosisanpassungen aufgrund von Unverträglichkeiten bleiben bei der Berechnung des Jahresverbrauchs unberücksichtigt, da diese patientenindividuell erfolgen und gemäß Beschlusspraxis des G-BA im Rahmen einer kontinuierlichen Therapie bei der Berechnung zu vernachlässigen sind. Der Jahresverbrauch pro Patient wird in Milligramm und in Anzahl Fertigspritzen, Tabletten, Hartkapseln oder Schmelztabletten angegeben.

Zu bewertendes Arzneimittel

Dupilumab

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe von Dupilumab aus Tabelle 3-12 wurden der Fachinformation von Dupixent[®] entnommen [1]. Dupilumab wird einmal wöchentlich injiziert und die empfohlene Dosis beträgt pro Gabe 300 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt dies pro Patient einen Verbrauch von 15.600 mg (= 52 Behandlungen × 300 mg), was 52 Fertigspritzen à 300 mg entspricht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Protonenpumpeninhibitoren

Omeprazol

Die empfohlene Dosis Omeprazol aus Tabelle 3-12 beträgt entweder 1-mal täglich 40 mg oder 1-mal täglich 20 mg [2], eingenommen als eine Tablette à 40 mg oder eine dosisgleich geteilte Tablette à 40 mg (\cong 20 mg). Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch pro Patient von 14.600 mg (= 365 Behandlungen × 40 mg bzw. 730 Behandlungen × 20 mg), was jeweils 365 Tabletten entspricht.

Esomeprazol

Die empfohlene Dosis Esomeprazol aus Tabelle 3-12 beträgt entweder 1-mal täglich 40 mg oder 2-mal täglich 20 mg [2], eingenommen als eine magensaftresistente Hartkapsel à 40 mg oder zwei magensaftresistente Hartkapseln à 20 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr liegt der Verbrauch pro Patient folglich bei 14.600 mg (= 365 Behandlungen × 40 mg bzw. 730 Behandlungen × 20 mg).

Lansoprazol

Gemäß Studienprotokoll liegt die empfohlene Dosis Lansoprazol aus Tabelle 3-12 bei 1-mal täglich 60 mg oder 2-mal täglich 30 mg [2], jeweils eingenommen als zwei magensaftresistente

Hartkapseln à 30 mg. Dies führt pro Patient zu einem Jahresverbrauch von 21.900 mg (= 730 Behandlungen × 30 mg), was 730 Hartkapseln à 30 mg entspricht.

Rabeprazol

Die empfohlene Dosis Rabeprazol aus Tabelle 3-12 beträgt entweder 1-mal täglich 40 mg oder zweimal täglich 20 mg [2], jeweils eingenommen als zwei magensaftresistente Tabletten à 20 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr liegt der Verbrauch pro Patient folglich bei 14.600 mg (= 365 Behandlungen × 40 mg bzw. 730 Behandlungen × 20 mg), was 730 Tabletten à 20 mg entspricht.

Pantoprazol

Gemäß Studienprotokoll liegt die empfohlene Dosis Pantoprazol aus Tabelle 3-12 bei 1-mal täglich 80 mg oder 2-mal täglich 40 mg [2], jeweils eingenommen als zwei magensaftresistente Tabletten à 40 mg. Dies führt pro Patient zu einem Jahresverbrauch von 29.200 mg (= 730 Behandlungen × 40 mg), was 730 Tabletten à 40 mg entspricht.

Dexlansoprazol

Die empfohlene Dosis Dexlansoprazol aus Tabelle 3-12 beträgt 1-mal täglich 60 mg [2], eingenommen als eine Hartkapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung à 60 mg. Hochgerechnet auf ein Jahr führt dies zu einem Verbrauch pro Patient von 21.900 mg (= 365 Behandlungen × 60 mg), was 365 Hartkapseln à 60 mg entspricht.

Budesonid

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe von Budesonid aus Tabelle 3-12 sind der Fachinformation von Jorveza[®] entnommen [3]. Demnach beträgt die untere Spanne der empfohlenen Dosis Budesonid 1 mg täglich, verabreicht als 0,5 mg Schmelztablette, die jeweils morgens und abends eingenommen wird, was pro Patient einen Jahresverbrauch von 365 mg ergibt (\cong 730 Schmelztabletten à 0,5 mg). Die obere Spanne der empfohlenen Dosis Budesonid beträgt 2 mg täglich, eingenommen als eine 1 mg Schmelztablette morgens und abends, was pro Patient zu einem Jahresverbrauch von 730 mg führt (\cong 730 Schmelztabletten à 1 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen	Dupixent®, 300 mg 6 Inj.-Lsg.i.e.Fertigspr.m.Sich.Sys. (N3) PZN: 12727291, AVP: 4.337,25 €	3.916,26 € [2,00 € ^{a)} ; 418,99 € ^{b)}]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)		
Omeprazol Magensaftresistente Tabletten	OMEPRAZOL Mut, 40 mg 100 magensaftresistente Tabletten (N3) PZN: 17420841, FB: 26,43 €	24,43 € [2,00 € ^{a)}]
Esomeprazol Magensaftresistente Hart- kapseln	ESOMEPRAZOL TAD, 40 mg 90 magensaftresistente Hartkapseln (N3) PZN: 6834427, FB: 23,78 €	21,78 € [2,00 € ^{a)}]
	ESOMEPRAZOL TAD, 20 mg 90 magensaftresistente Hartkapseln (N3) PZN: 6834315, FB: 19,64 €	17,64 € [2,00 € ^{a)}]
Lansoprazol Magensaftresistente Hart- kapseln	LANSO TAD, 30 mg 98 magensaftresistente Hartkapseln (N3) PZN: 3737416, FB: 24,45 €	22,45 € [2,00 € ^{a)}]
Rabeprazol Magensaftresistente Tabletten	RABEPRAZOL-ratiopharm, 20 mg 98 magensaftresistente Tabletten (N3) PZN: 9723473, FB: 23,87 €	21,87 € [2,00 € ^{a)}]
Pantoprazol Magensaftresistente Tabletten	PANTOPRAZOL-1A, 40 mg 100 magensaftresistente Tabletten (N3) PZN: 5047070, FB: 25,32 €	23,32 € [2,00 € ^{a)}]
Dexlansoprazol (Dexilant®) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	DEXILANT®, 60 mg 28 Hartkaps.m.veränd.Wirkst.-Freis. PZN: 10358211, FB: 14,67 €	12,67 € [2,00 € ^{a)}]
Budesonid		
Budesonid (Jorveza®) Schmelztabletten	JORVEZA®, 0,5 mg 100 Schmelztabletten (N3) PZN: 16707724, AVP: 420,00 €	270,04 € [2,00 € ^{a)} ; 38,79 € ^{b)} ; 109,17 € ^{c)}]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	JORVEZA [®] , 1 mg 100 Schmelztabletten (N3) PZN: 14055453, AVP: 515,02 €	465,21 € [2,00 € ^a); 47,81 € ^b);]
Stand Lauer-Taxe: 01.02.2023 a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3a SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-13 dargestellten Preisinformationen und Herstellerabschläge des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind der Lauer-Taxe entnommen und wurden am 01.02.2023 abgerufen. Tabelle 3-13 bildet den Apothekenverkaufspreis (AVP) (inklusive 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ab. Sofern zutreffend, wurden folgende Herstellerabschläge von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (2,00 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Arzneimittel); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)
- Temporärer Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b SGB V (12 % für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Arzneimittel, 5 % für Arzneimittel mit Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V und bisher abgelöstem Herstellerabschlag)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %).

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

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel

Tabelle 3-14: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient ²	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent [®]) Fertigspritzen	Dupixent [®] , 300 mg 6 Inj.Lsg.i.e.Fertigspr.m. Sich.Sys. (N3) PZN: 12727291, AVP: 4.337,25 €	3.916,26 €	52 Fertigspritzen (≙ 8,67 Packungen)	33.940,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)				
Omeprazol Magensaftresistente Tabletten	OMEPR Mut, 40 mg 100 magensaftresistente Tabletten (N3) PZN: 17420841, FB: 26,43 €	24,43 €	365 magensaftresistente Tabletten (≙ 3,65 Packungen)	89,17 €
Esomeprazol Magensaftresistente Hartkapseln	ESOMEPRAZOL TAD, 40 mg 90 magensaftresistente Hartkapseln (N3) PZN: 6834427, FB: 23,78 €	21,78 €	365 magensaftresistente Hartkapseln (≙ 4,06 Packungen)	88,33 €
	ESOMEPRAZOL TAD, 20 mg 90 magensaftresistente Hartkapseln (N3) PZN: 6834315, FB: 19,64 €	17,64 €	730 magensaftresistente Hartkapseln (≙ 8,11 Packungen)	143,08 €
Lansoprazol Magensaftresistente Hartkapseln	LANSO TAD, 30 mg 98 magensaftresistente Hartkapseln (N3) PZN: 3737416, FB: 24,45 €	22,45 €	730 magensaftresistente Hartkapseln (≙ 7,45 Packungen)	167,23 €
Rabeprazol Magensaftresistente Tabletten	RABEPRAZOL-ratiopharm, 20 mg 98 magensaftresistente Tabletten (N3)	21,87 €	730 magensaftresistente Tabletten (≙ 7,45 Packungen)	162,91 €

² Dargestellt ist, falls zutreffend, jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresverbrauch pro Patient ²	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
	PZN: 9723473, FB: 23,87 €			
Pantoprazol Magensaftresistente Tabletten	PANTOPRAZOL-1A, 40 mg 100 magensaftresistente Tabletten (N3) PZN: 5047070, FB: 25,32 €	23,32 €	730 magensaftresistente Tabletten (\cong 7,3 Packungen)	170,24 €
Dexlansoprazol (Dexilant®) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	DEXILANT®, 60 mg 28 Hartkaps.m.veränd.Wirkst.-Freis. PZN: 10358211, FB: 14,67 €	12,67 €	365 Hartkaps.m.veränd.Wirkst.-Freis. (\cong 13,04 Packungen)	165,16 €
Budesonid				
Budesonid (Jorveza®) Schmelztabletten	JORVEZA®, 0,5 mg 100 Schmelztabletten (N3) PZN: 16707724, AVP: 420,00 €	270,04 €	730 Schmelztabletten (\cong 7,3 Packungen)	1.971,29 €
	JORVEZA®, 1 mg 100 Schmelztabletten (N3) PZN: 14055453, AVP: 515,02 €	465,21 €	730 Schmelztabletten (\cong 7,3 Packungen)	3.396,03 €
AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag PZN: Pharmazentralnummer				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen	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	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)				
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	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0
Esomeprazol Magensaftresistente Hartkapseln	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	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Lansoprazol Magensaftresistente Hartkapseln	nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0
Rabeprazol Magensaftresistente Tabletten		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0
Pantoprazol Magensaftresistente Tabletten		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0
Dexlansoprazol (Dexilant®) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0
Budesonid				
Budesonid (Jorveza®) 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 nicht in Betracht kommt	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der G-BA-Modulvorlage sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie Kosten für Routineuntersuchungen

(z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Laut Fachinformation [4] kann es bei der Therapie mit PPI zu schwerer Hypomagnesiämie kommen, wenn die Behandlungsdauer länger als drei Monate beträgt, weshalb die Magnesiumwerte des Patienten periodisch überwacht werden sollten. Da diese Leistung patientenindividuell anfällt und es sich um eine Empfehlung und nicht um eine zwingend durchzuführende Leistung handelt, wird diese Leistung bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten pro Patient nicht weiter berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend, da keine zusätzlichen GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medika-	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €

	mentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)			
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	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €
Esomeprazol Magensaftresistente Hartkapseln		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €
Lansoprazol Magensaftresistente Hartkapseln		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €
Rabeprazol Magensaftresistente Tabletten		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €
Pantoprazol Magensaftresistente Tabletten		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €
Dexlansoprazol (Dexilant®) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €
Budesonid			
Budesonid (Jorveza®) 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 nicht in Betracht kommt	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	0 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr

getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab (Dupixent®) Fertigspritzen	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	33.940,92 €	0 €	0 €	33.940,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Protonenpumpeninhibitoren (PPI)					
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	89,17 €	0 €	0 €	89,17 €
Esomeprazol Magensaftresistente Hartkapseln		88,33 € - 143,08 €	0 €	0 €	88,33 € - 143,08 €
Lansoprazol Magensaftresistente Hartkapseln		167,23 €	0 €	0 €	167,23 €
Rabeprazol Magensaftresistente Tabletten		162,91 €	0 €	0 €	162,91 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Pantoprazol Magensaftresistente Tabletten	vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	170,24 €	0 €	0 €	170,24 €
Dexlansoprazol (Dexilant®) Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung		165,16 €	0 €	0 €	165,16 €
Spanne Protonenpumpeninhibitoren (PPI): 88,33 € - 170,24 €					
Budesonid					
Budesonid (Jorveza®) 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 nicht in Betracht kommt	1.971,29 € - 3.396,03 €	0 €	0 €	1.971,29 € - 3.396,03 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil innerhalb des Anwendungsgebiets

Die Anwendungsgebietserweiterung von Dupilumab bezieht sich auf die Behandlung von 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 kommen. In dieser Altersgruppe ist Dupilumab außerdem zugelassen:

- Als Add-on-Erhaltungstherapie zur Behandlung von schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierte Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO)
- zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD), die für eine systemische Therapie in Betracht kommen

Bei Erwachsenen ist Dupilumab angezeigt als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung schwerer chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Außerdem wird Dupilumab zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis bei Erwachsenen angewendet, die für eine systemische Therapie nicht in Betracht kommen.

Es ist zu erwarten, dass ein relevanter Anteil der Patienten mit EoE, die für Dupilumab in Frage kämen, bereits aufgrund einer AD oder Asthma (Erwachsene und Jugendliche) bzw. CRSwNP (Erwachsene) mit Dupilumab behandelt werden.

EoE tritt bei Patienten mit Asthma oder AD häufig als Komorbidität auf. In der für das vorliegende Dossier relevanten RCT EE-1774, die Dupilumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE untersucht, litten 35,1 % der Patienten zusätzlich an Asthma bronchiale, 19,2 % der Patienten an AD und 12,1 % der Patienten wiesen zusätzlich zu EoE eine CRSwNP auf. Der darüberhinausgehende Versorgungsanteil bei Erwachsenen und Jugendlichen mit EoE ist somit eher geringer.

Zur Behandlung der EoE ist mit Budesonid (Jorveza®) bisher nur ein Arzneimittel für Erwachsene (> 18 Jahre) in Deutschland zugelassen. Protonenpumpeninhibitoren (PPI) werden zur Behandlung der EoE bei Erwachsenen und Jugendliche im Off-Label angewendet. Dupilumab wird im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit EoE eingesetzt, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Entsprechend ist davon auszugehen, dass Patienten, die auf TCS oder PPI ansprechen oder dafür in Frage kommen, nicht von der

Zielpopulation von Dupilumab umfasst sind. Somit ergibt sich durch die Versorgung mit der zVT auch keine Einschränkung der Versorgungsanteile von Dupilumab.

Kontraindikationen

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

Therapieabbrüche

Es liegen keine gesicherten Angaben zu Therapieabbrüchen einer Dupilumab-Therapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE vor. Näherungsweise kann die Rate der Therapieabbrüche aus der Studie EE-1774 herangezogen werden. In Teil A dieser Studie brachen 4,8 % und in Teil B 6,3 % der Patienten die Therapie mit Dupilumab 300 mg QW vorzeitig ab.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Dupilumab wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Behandlung von EoE, Asthma und AD und bei Erwachsenen außerdem zur Behandlung von CRSwNP und PN eingesetzt. Da diese Erkrankungen regelhaft ambulant behandelt werden, kann der Anteil der Patienten, die im stationären Bereich mit Dupilumab behandelt werden, als vernachlässigbar eingeschätzt werden.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die relevanten Informationen zu Behandlungsmodus, Behandlungsdauer und Verbrauch pro Gabe für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden den Fachinformationen von Dupixent[®], Jorveza[®] und dem Studienprotokoll der Phase-III-Studie R668-EE-1774 entnommen [1-3]. Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden dem ABDA-Artikelstamm (der Lauer-Taxe) am 01.02.2023 entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.3.8 referenziert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent[®] 300 mg Injektionslösung im Fertigpen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
2. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (2018): A phase 3, randomized, 3-part study to investigate the efficacy and safety of dupilumab in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis (Studienprotokoll).
3. Dr. Falk Pharma GmbH (2018): Jorveza[®] 0,5 mg/1 mg Schmelztabletten; Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 01.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Takeda GmbH (2013): Dexilant[®] 30 mg/60 mg, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 14.07.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

Die empfohlene Dosierung für Dupilumab bei 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.

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.

Der Dupilumab-Fertigen ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren bestimmt. Für Kinder mit atopischer Dermatitis und Asthma im Alter von 6 bis 11 Jahren ist die Dupilumab-Fertigspritze die für die Anwendung in dieser Population geeignete Darreichungsform.

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 Fertigen 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.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Akute Asthmaexazerbationen

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

Kortikosteroide

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

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

Überempfindlichkeit

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

Erkrankungen, die mit einer Eosinophilie einhergehen

Bei erwachsenen Patienten, die im Rahmen des Entwicklungsprogramms für Asthma mit Dupilumab behandelt wurden, wurden Fälle von eosinophiler Pneumonie sowie Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) im Einklang stehen, berichtet. Fälle von Vaskulitis, die mit einer EGPA im Einklang stehen, wurden im Rahmen des Entwicklungsprogramms für CRSwNP unter Dupilumab und Placebo bei erwachsenen Patienten mit komorbidem Asthma berichtet. Bei Patienten mit Eosinophilie sollten Ärzte besonders auf das Auftreten von vaskulitischem Hautausschlag, einer Verschlechterung der Lungensymptomatik, Herzkomplikationen und/oder Neuropathie achten. Patienten, die aufgrund ihrer Asthmaerkrankung behandelt werden, können mit schwerwiegender systemischer Eosinophilie und manchmal mit klinischen Merkmalen einer eosinophilen

Pneumonie oder Vaskulitis, die mit einer eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis im Einklang steht, vorstellig werden. Diese Erkrankungen werden häufig systemisch mit Kortikosteroiden behandelt und das Auftreten dieser Ereignisse kann in der Regel, aber nicht immer, mit der Reduzierung der oralen Kortikosteroidbehandlung in Zusammenhang gebracht werden.

Helminthose

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

Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

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

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

Patienten mit komorbidem Asthma

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

Impfungen

Lebendimpfstoffe und attenuierte Lebendimpfstoffe dürfen nicht zeitgleich mit Dupilumab angewendet werden, da die klinische Sicherheit und Wirksamkeit nicht erwiesen wurden. Immunantworten auf Tdap- und Meningokokken-Polysaccharid-Impfstoff wurden untersucht (siehe Abschnitt 4.5). Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Dupilumab den Impfstatus von Patienten hinsichtlich Impfungen mit Lebendimpfstoffen und attenuierten Lebendimpfstoffen entsprechend den aktuellen Impfeempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen.

Natriumgehalt

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

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

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

Tabelle 3-19: Liste der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Konjunktivitis* Oraler Herpes*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Eosinophilie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Selten	Angioödem# Anaphylaktische Reaktion Serumkrankheit Serumkrankheitsähnliche Reaktion
Augenerkrankungen	Häufig Gelegentlich Selten	Konjunktivitis, allergisch* Keratitis*# Blepharitis*† Augenjucken*† Trockenes Auge*† Ulzerative Keratitis*†#
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Ausschlag im Gesicht#
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Arthralgie#
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Erythem, Ödem, Juckreiz, Schmerz, Schwellung und Blutergüsse)
<p>* Augenerkrankungen und oraler Herpes traten hauptsächlich in den Studien zu atopischer Dermatitis auf. † In den Studien zu atopischer Dermatitis traten Augenjucken, Blepharitis und trockenes Auge häufig auf, ulzerative Keratitis gelegentlich. # Aus Berichten nach Markteinführung.</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

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

Konjunktivitis- und Keratitis-bezogene Ereignisse

Konjunktivitis und Keratitis traten häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis auf, die Dupilumab im Vergleich zu Placebo in den Studien zu atopischer Dermatitis erhielten. Bei den meisten Patienten klang die Konjunktivitis oder Keratitis während des Behandlungszeitraums ab bzw. war im Abklingen begriffen. In der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie zu atopischer Dermatitis (AD-1225) blieben über 3 Jahre die entsprechenden Raten an

Konjunktivitis und Keratitis zu denen im Dupilumab-Arm der placebokontrollierten Studien zu atopischer Dermatitis vergleichbar.

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

Eczema herpeticum

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen ein Eczema herpeticum berichtet wurde, sowohl in den Dupilumab-Gruppen als auch in der Placebo-Gruppe bei < 1 %. In der 52-wöchigen Studie zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen mit Dupilumab + TCS wurde ein Eczema herpeticum in der mit Dupilumab + TCS behandelten Gruppe bei 0,2 % der Patienten gemeldet und in der Gruppe mit Placebo + TCS bei 1,9 %. Diese Raten blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 3 Jahre konstant.

Eosinophilie

In den Anwendungsgebieten atopische Dermatitis, Asthma und CRSwNP kam es bei Patienten, die mit Dupilumab behandelt wurden, im Schnitt zu einem größeren initialen Anstieg der Eosinophilenzahl gegenüber der Baseline (Ausgangswert) als bei Patienten, die Placebo erhielten. Während der Studienbehandlung gingen die Eosinophilenzahlen annähernd auf die Ausgangswerte zurück und erreichten in der unverblindeten Verlängerungsstudie zu Asthma (TRAVERSE) wieder die Ausgangswerte. Der mittlere Eosinophilenspiegel im Blut sank bis Woche 20 unter den Ausgangswert und wurde in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) bis zu 3 Jahre aufrechterhalten. Im Vergleich zu Placebo wurde bei Prurigo nodularis (Studien PRIME und PRIME2) kein Anstieg der mittleren Eosinophilenzahlen im Blut beobachtet. Bei eosinophiler Ösophagitis (Studien TREET Teile A und B) gingen während der Studienbehandlung die mittleren und medianen Eosinophilenzahlen im Blut annähernd auf die Ausgangswerte zurück oder blieben unterhalb der Ausgangswerte.

Eine unter der Behandlung auftretende Eosinophilie ($\geq 5\,000$ Zellen/ μl) wurde bei < 3 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und < 0,5 % der Patienten unter Placebo berichtet (Studien SOLO1, SOLO2, AD-1021; DRI12544, QUEST und VOYAGE; SINUS-24 und SINUS-52; PRIME und PRIME2; TREET Teile A und B).

Infektionen

In den 16-wöchigen Monotherapie-Studien zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen schwere Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe

bei 1,0 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,5 %. In der 52-wöchigen CHRONOS-Studie zu atopischer Dermatitis bei Erwachsenen lag der Anteil der Patienten, bei denen schwerwiegende Infektionen berichtet wurden, in der Placebo-Gruppe bei 0,6 % und in der Dupilumab-Gruppe bei 0,2 %. Die Raten an schwerwiegenden Infektionen blieben in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) über 3 Jahre konstant.

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

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

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

Im Sicherheitsdatenpool der TREET-Studien zu eosinophiler Ösophagitis (Teile A und B) war die Gesamtinzidenz von Infektionen numerisch höher unter Dupilumab (32,0 %) im Vergleich zu Placebo (24,8 %). Im 24-wöchigen Sicherheitsdatenpool wurden schwerwiegende Infektionen bei 0,5 % der mit Dupilumab behandelten Patienten und 0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine kann Dupilumab potenziell eine Immunogenität hervorrufen.

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

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

mit atopischer Dermatitis beobachtet, die mit Dupilumab bis zu 3 Jahre in der unverblindeten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-1225) behandelt wurden.

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

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

Etwa 1 % der Patienten mit eosinophiler Ösophagitis, die Dupilumab 300 mg wöchentlich (QW) oder 300 mg alle 2 Wochen (Q2W) über 24 Wochen erhielten, entwickelten Antikörper gegen Dupilumab; 0 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und ungefähr 0,5 % wiesen neutralisierende Antikörper auf.

Unabhängig von Alter oder Population wurden bis zu 4 % der Patienten in den Placebo-Gruppen positiv auf Antikörper gegen Dupilumab getestet; ca. 2 % zeigten anhaltende ADA-Reaktionen und etwa 1 % wies neutralisierende Antikörper auf.

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

Kinder und Jugendliche

Atopische Dermatitis

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

Asthma

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

Die Langzeitsicherheit von Dupilumab wurde bei 89 Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Asthma untersucht, die in eine unverblindete Verlängerungsstudie (TRAVERSE) eingeschlossen wurden. Die Patienten in dieser Studie wurden bis zu 96 Wochen beobachtet.

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab in der TRAVERSE-Studie entsprach dem Sicherheitsprofil in den pivotalen Studien zur Behandlung von Asthma bis zu 52 Wochen.

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

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

Eosinophile Ösophagitis

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

Langzeitsicherheit

Atopische Dermatitis

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

In einer multizentrischen, unverblindeten Phase-3-Verlängerungsstudie (AD-1225) wurde die Langzeitsicherheit bei wiederholter Gabe von Dupilumab bei 2 677 Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei einer wöchentlichen Dosierung von 300 mg (99,7 %) untersucht; darunter 357 Patienten, die über mindestens 148 Wochen an der Studie teilgenommen haben. Das in dieser Studie bis zu 3 Jahre beobachtete Langzeitsicherheitsprofil entsprach im Wesentlichen dem in kontrollierten Studien beobachteten Sicherheitsprofil.

Asthma

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

CRSwNP

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

Eosinophile Ösophagitis

Das Sicherheitsprofil von Dupilumab nach 52 Wochen entsprach im Allgemeinen dem in Woche 24 beobachteten Sicherheitsprofil.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
D-63225 Langen
Tel.: +49 (0) 6103 77 0
Fax: +49 (0) 6103 77 1234
Website: <http://www.pei.de>

Überdosierung

Es gibt keine besondere Behandlung bei einer Überdosierung mit Dupilumab. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und sofern diese auftreten, ist eine entsprechende symptomatische Behandlung umgehend einzuleiten.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Wenn erforderlich, kann die Fertigspritze bzw. der Fertigpen aus dem Kühlschrank entnommen und bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur bis 25 °C vor Licht geschützt in der Packung aufbewahrt werden. Das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank ist in dem dafür vorgesehenen Bereich auf dem Umkarton zu vermerken. Die Packung muss verworfen werden,

wenn sie länger als 14 Tage außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt wurde oder das Verfalldatum überschritten ist.

Besondere Vorsichtsmaßnahme für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Art und Inhalt des BehältnissesDupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

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

Packungsgröße:

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

Dupixent 300 mg Injektionslösung im Fertigpen

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

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

Packungsgröße:

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, bei denen Dupilumab angewendet wird, erfahren ist [1].

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

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

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des

Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Dupixent® liegt kein Annex IV des EPAR vor.

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Als Informationsquelle wurde die SmPC von Dupixent® (Stand: März 2023) [1], der EPAR [2] und der EU-Risk Management Plan [2] für Dupilumab verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) (2023): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report [Zugriff: 15.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-ii-0062-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Dupilumab (Dupixent[®]) ist März 2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.

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

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

Es wurde die EBM-Version vom 01/2023 verwendet [2].

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigen - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin (2023): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). [Zugriff: 01.02.2023]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1_Quartal_2023.pdf.