

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dupilumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinweise des G-BA: <ul style="list-style-type: none">▫ Grundsätzlich gilt die Empfehlung, dass beim Nachweis einer aktiven EoE zunächst eine Induktionstherapie als Hochdosis-Therapie mit Budesonid bzw. PPI eingeleitet wird. Die Wirksamkeit jedweder Induktionstherapie sollte nach einem Zeitraum von 8 bis 12 Wochen klinisch und endoskopisch-histologisch engmaschig evaluiert werden. Bei Erreichen einer klinisch-histologischen Remission sollte die medikamentöse Therapie in geringerer Dosierung als die Induktionstherapie im Rahmen einer langfristigen Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. Im Falle eines Rezidivs wird empfohlen, eine Induktionstherapie wieder einzuleiten. Bei Nichtansprechen, sofern keine klinisch-histologische Remission erreicht wird, sollte die Therapie umgestellt werden. In Einzelfällen bei Nichtansprechen und persistierender histologischer Aktivität kann eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI, ggf. unter Einhaltung von Diät, angezeigt sein.▫ Bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren stellen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Budesonid sowie von PPI 2 bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten [2-13] Leitlinienempfehlungen [14-18] sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Für Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren stehen keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV ist es daher sachgerecht für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.	

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Dupilumab (mehreseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<ul style="list-style-type: none">▫ Es wird vorausgesetzt, dass Kinder im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate Behandlung der EoE gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten.▫ Sofern bei den eingeschlossenen Kindern auch solche Kinder umfasst sein sollen, die bisher noch keine Therapie mit Budesonid erhalten haben, oder auch welche, die auf eine Therapie mit Budesonid ansprechen, so ist davon auszugehen, dass bei diesen Kindern eine Behandlung mit Budesonid entsprechend den Leitlinienempfehlungen geeignet sein kann.▫ Sofern Kinder eine Anpassung der Therapie zur Behandlung der EoE benötigen, sollten in beiden Armen einer klinischen Studie Anpassungen der Therapien möglich sein.▫ Es wird davon ausgegangen, dass eine endoskopische Dilatationsbehandlung vereinzelt bei refraktären Fällen und Vorhandensein von Strikturen eingesetzt wird. Eine endoskopische Dilatation wird daher nicht als regelhafter Komparator angesehen, sollte jedoch beispielsweise bei Komplikationen in beiden Armen angeboten werden.▫ Sofern Eliminationsdiäten bzw. Vermeidungsdiäten z. B. im Rahmen von allergischen Reaktionen gegenüber bestimmten Lebensmitteln eine Symptomreduktion erzielen, wird davon ausgegangen, dass diese fortgeführt werden. Vor dem Hintergrund, dass dauerhafte Eliminationsdiäten mit Einschränkungen in einer bedarfsdeckenden ausgewogenen Ernährung einhergehen, kommen Eliminationsdiäten als alleinige Therapie nicht infrage.▫ Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass der Studienärztin bzw. dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.	
<p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EoE: eosinophile Ösophagitis; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PPI: Protonenpumpeninhibitoren</p>	

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

Ergebnisse

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU legt in Modul 4 K die zulassungsbegründende Studie EE-1877 (im Folgenden Studie EoE KIDS) ergänzend vor und leitet daraus einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen ab. Er beschreibt jedoch, dass die Studie gemäß den Kriterien des G-BA aufgrund der nur 16-wöchigen Studiendauer nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet ist.

Die vom pU vorgelegten Daten der Studie EoE KIDS eignen sich aus den folgenden Gründen nicht für die Nutzenbewertung von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zu kurze Studiendauer

Die randomisierte Behandlungsphase zum potenziell relevanten Vergleich von Dupilumab mit Placebo (Studienteil A der Studie EoE KIDS) betrug 16 Wochen. Bei der EoE handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Dupilumab ist gemäß Fachinformation für die Langzeitbehandlung bestimmt. Daher wird eine vergleichende Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen zur Beurteilung des Zusatznutzens gefordert. Die vergleichende Behandlungsdauer der Studie EoE KIDS ist somit zu kurz, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu adressieren.

Keine adäquate Therapie im Vergleichsarm

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Unter konventioneller medikamentöser Therapie werden gemäß S2k-Leitlinie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und topische Kortikosteroide (TCS) gefasst. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Kinder ist die Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von dem TCS Budesonid sowie PPI.

In den Studienteilen A und B der Studie EoE KIDS war eine Behandlung mit TCS lediglich im Rahmen einer Notfallbehandlung möglich, was eine relevante Hürde darstellt. Der Anteil der Kinder, die gegenüber TCS in der Vergangenheit inadäquat angesprochen hatten, eine Intoleranz oder Kontraindikation aufwiesen, betrug 44 % im Placeboarm und 62 % im Dupilumab „higher exposure“-Arm. Für 56 % der Kinder im Placeboarm waren diese Kriterien demnach nicht erfüllt und TCS, wie beispielsweise Budesonid, wären als Therapie nach ärztlicher Maßgabe infrage gekommen. Die Tatsache, dass letztlich für kein Kind die Notfallbehandlung in Anspruch genommen wurde, ist aber kein hinreichender Nachweis dafür, dass die Kinder in der Studie bestmöglich entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie therapiert wurden.

Die Behandlung mit PPI war in der Studie EoE KIDS ebenfalls eingeschränkt. Kinder, die während der Screeningphase eine PPI-Therapie erhielten, mussten sich entscheiden, die PPI-Therapie entweder unverändert fortzuführen oder aber die Behandlung vor Randomisierung zu beenden. Der Neubeginn einer PPI-Therapie sowie die Dosisanpassung bzw. Beendigung einer bestehenden PPI-Therapie waren gemäß Studienprotokoll nicht erlaubt. In der Folge standen 68 % der Kinder im Placeboarm und 46 % der Kinder im Dupilumab „higher exposure“-Arm der Studie EoE KIDS PPI im Verlauf der Studie nicht zur Verfügung. Inwieweit für diese Kinder während des Studienzeitraums eine erneute Behandlung mit PPI zur Symptomlinderung angezeigt gewesen wäre, ist unklar. Die übrigen 32 % der Kinder im Placeboarm bzw. 54 % der Kinder im Dupilumab „higher exposure“-Arm mussten

protokollgemäß ihre PPI-Therapie unverändert fortführen, was nicht dem in der S2k-Leitlinie empfohlenen Vorgehen entspricht.

In der Studie EoE KIDS mussten Kinder, die zum Zeitpunkt des Screenings seit mindestens 6 Wochen eine Eliminationsdiät durchführten, diese ohne Veränderungen über den gesamten Studienzeitraum fortführen (dies betraf 79 % der Kinder im Placeboarm und 87 % der Kinder im Dupilumab „higher exposure“-Arm). Der Neubeginn einer Eliminationsdiät war verboten, dies entspricht ebenfalls nicht den Empfehlungen der S2k-Leitlinie.

Zusammenfassend war für die Kinder im Placeboarm der Studie EoE KIDS eine Therapieoptimierung – insbesondere mit TCS – nicht vorgesehen. Dies wird vor dem Hintergrund, dass die Kinder eine aktive EoE aufwiesen und noch Optionen zur Therapieoptimierung bestanden, als nicht adäquat bewertet. Zusammenfassend ist die Therapie im Placeboarm als nicht adäquat einzustufen und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kinder im Placeboarm der Studie EoE KIDS nicht umgesetzt.

Hoher Anteil an nicht zulassungskonform behandelten Kindern im Dupilumab-Arm

14 % der Kinder im Dupilumab „higher exposure“-Arm befanden sich in der Gewichtsklasse von 5 bis < 15 kg und sind somit außerhalb der Zulassung behandelt worden. Zudem wurden die Kinder mit einem Körpergewicht ab 40 kg im Dupilumab „higher exposure“-Arm deutlich unterdosiert. Der pU macht keine Angaben zum Anteil der Kinder mit einem Körpergewicht ab 40 kg.

Zusammenfassung

Aufgrund der zu kurzen Behandlungsdauer von 16 Wochen im Studienteil A der Studie EoE KIDS sowie der nicht adäquaten Therapie im Vergleichsarm (welche nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht) wird die Studie EoE KIDS im vorliegenden Anwendungsgebiet als nicht geeignet zur Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab beurteilt. Zudem wurde ein potenziell relevanter Anteil an Kindern in den vorgelegten Analysen des pU nicht zulassungskonform behandelt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie PPI ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Grundsätzlich gilt die Empfehlung, dass beim Nachweis einer aktiven EoE zunächst eine Induktionstherapie als Hochdosis-Therapie mit Budesonid bzw. PPI eingeleitet wird. Die Wirksamkeit jedweder Induktionstherapie sollte nach einem Zeitraum von 8 bis 12 Wochen klinisch und endoskopisch-histologisch engmaschig evaluiert werden. Bei Erreichen einer klinisch-histologischen Remission sollte die medikamentöse Therapie in geringerer Dosierung als die Induktionstherapie im Rahmen einer langfristigen Erhaltungstherapie fortgesetzt werden. Im Falle eines Rezidivs wird empfohlen, eine Induktionstherapie wieder einzuleiten. Bei Nichtansprechen, sofern keine klinisch-histologische Remission erreicht wird, sollte die Therapie umgestellt werden. In Einzelfällen bei Nichtansprechen und persistierender histologischer Aktivität kann eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI, ggf. unter Einhaltung von Diät, angezeigt sein. ▫ Bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren stellen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Budesonid sowie von PPI 2 bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten [2-13] Leitlinienempfehlungen [14-18] sowie aus der Erfahrung in der klinischen Praxis zur Behandlung der EoE als wirksam und gut verträglich erwiesen haben. Für Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren stehen keine zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV ist es daher sachgerecht für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. ▫ Es wird vorausgesetzt, dass Kinder im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine adäquate Behandlung der EoE gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten. ▫ Sofern bei den eingeschlossenen Kindern auch solche Kinder umfasst sein sollen, die bisher noch keine Therapie mit Budesonid erhalten haben, oder auch welche, die auf eine Therapie mit Budesonid ansprechen, so ist davon auszugehen, dass bei diesen Kindern eine Behandlung mit Budesonid entsprechend den Leitlinienempfehlungen geeignet sein kann. ▫ Sofern Kinder eine Anpassung der Therapie zur Behandlung der EoE benötigen, sollten in beiden Armen einer klinischen Studie Anpassungen der Therapien möglich sein. ▫ Es wird davon ausgegangen, dass eine endoskopische Dilatationsbehandlung vereinzelt bei refraktären Fällen und Vorhandensein von Strikturen eingesetzt wird. Eine endoskopische Dilatation wird daher nicht als regelhafter Komparator angesehen, sollte jedoch beispielsweise bei Komplikationen in beiden Armen angeboten werden. ▫ Sofern Eliminationsdiäten bzw. Vermeidungsdiäten z. B. im Rahmen von allergischen Reaktionen gegenüber bestimmten Lebensmitteln eine Symptomreduktion erzielen, wird davon ausgegangen, dass diese fortgeführt werden. Vor dem Hintergrund, dass dauerhafte Eliminationsdiäten mit Einschränkungen in einer bedarfsdeckenden ausgewogenen Ernährung einhergehen, kommen Eliminationsdiäten als alleinige Therapie nicht infrage. ▫ Für die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass der Studienärztin bzw. dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. 		

Tabelle 3: Dupilumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; EoE: eosinophile Ösophagitis; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PPI: Protonenpumpeninhibitoren		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.