



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Dupilumab (D-1122)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. April 2025  
von 10:46 Uhr bis 11:29 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Zietze

Frau Dr. Nischan

Herr Hagner

Frau Kretschmer

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)**:

Herr Prof. Dr. Hörning

Frau PD Dr. Schmidt-Choudhury

Angemeldeter Teilnehmender des **DIAKOVERE Friederikenstift, Hannover**:

Herr Prof. Dr. Madisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Schipper

Frau Terzieva

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Dr. Falk Pharma GmbH**:

Frau Dr. Handke

Herr Erschig

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 10:46 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Dupilumab, neues Anwendungsgebiet, hier zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern ab einem Jahr bis elf Jahre, für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Februar dieses Jahres, zu der Stellungnahmen eingegangen sind vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi Aventis Deutschland GmbH, von der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung und von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Dann haben wir eine Stellungnahme eines Einzelexperten, nämlich von Herrn Professor Madisch vom DIAKOVERE Krankenhaus Hannover, und von anderen Herstellern, nämlich von AstraZeneca GmbH, Dr. Falk Pharma GmbH und als Verband vfa vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis müssten anwesend sein Frau Zietze, Frau Dr. Nischan, Herr Hagner und Frau Kretschmer, für die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung Herr Professor Dr. Hörning und Frau PD Dr. Schmidt-Choudhury, für das DIAKOVERE Friederikenstift in Hannover Herr Professor Dr. Madisch, für AstraZeneca Frau Schipper und Frau Terzieva, für Dr. Falk Pharma Frau Dr. Handke und Herr Erschig sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für den pU?

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Das übernehme ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Zietze, Sie haben das Wort.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Danke schön, Herr Professor Hecken. – Wir freuen uns über die Möglichkeit, heute hier zu diskutieren. Mit mir zusammen im Raum sind Frau Dr. Nischan aus der Medizin, Frau Kretschmer, die maßgeblich für das Nutzendossier und die Stellungnahme verantwortlich war, Herr Hagner aus dem Bereich Value and Access. Mein Name ist Henny Zietze. Ich leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin hier bei Sanofi.

Heute geht es um Dupilumab in der Indikation eosinophile Ösophagitis bei Kindern von einem bis elf Jahre mit einem Körpergewicht von mindestens 15 Kilogramm, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Die eosinophile Ösophagitis, kurz EoE, ist eine chronische Typ-2-Inflammation der Speiseröhre, die mit dem Fortschreiten der Erkrankung und des Umbaus des Ösophagus an Schwere zunimmt und zu Strikturen, also Verengungen der Speiseröhre, führt. Dies verursacht bei den Patienten, wie man sich vorstellen kann, einen erheblichen Leidensdruck, denn die Betroffenen haben beim Essen das Gefühl, dass Nahrung in ihrer Speiseröhre steckenbleibt und sie nicht genug Luft bekommen.

Die Leitsymptome der EoE bei Säuglingen und Kleinkindern umfassen Erbrechen, Übelkeit und Nahrungsverweigerung, was zu Gedeihstörungen führen kann. Die EoE hat also auch einen unmittelbaren Einfluss auf das Wachstum und die Entwicklung betroffener Kinder. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es auch bei Kindern zu den für Erwachsenen typischen Symptomen wie starke Schluckbeschwerden, Schmerzen beim Schlucken und Steckenbleiben von Nahrung, was für die Patienten so gefährlich sein kann, dass sie in der Notaufnahme behandelt werden müssen. Unbeschwertes Essen ist damit kaum möglich. Betroffene Kinder

sind oft auf strikte Eliminationsdiäten angewiesen, die besonders bei sehr kleinen Kindern eine ausreichende Nährstoffaufnahme für eine gesunde Entwicklung gefährden. Auch soziale Essenssituationen werden gemieden. Die Patienten sind insgesamt in ihren sozialen Aktivitäten eingeschränkt und können infolgedessen psychosoziale Probleme entwickeln. Besonders bei älteren Kindern werden die schulischen Leistungen negativ beeinträchtigt. Sie nehmen weniger an Freizeitaktivitäten teil und können eine Depression entwickeln.

Dupilumab ist nun die erste zur Behandlung der EoE bei Kindern von einem bis elf Jahren zugelassene Therapie. Bisherige Behandlungsoptionen beschränken sich auf Off-Label-Anwendungen von topischen Kortikosteroiden, TCS und Protonenpumpen-Inhibitoren. Als einzige Therapie adressiert Dupilumab direkt die zugrunde liegende Typ-2-Inflammation und kann potenziell den Ösophagus-Umbau verlangsamen und damit das frühe Auftreten schwerer Schluckbeschwerden verzögern. Bei der Entwicklung dieser innovativen Therapie wurde der besonderen Situation pädiatrischer Patienten Rechnung getragen. Kinder sind eine vulnerable Bevölkerungsgruppe und auch aus Sicht der Europäischen Arzneimittelagentur besonders schutzbedürftig. Klinische Studien werden daher auf das Nötigste beschränkt.

Die für die Nutzenbewertung vorgelegte randomisierte, kontrollierte Studie EE 1877 mit ihrer 16-wöchigen, kontrollierten Behandlungsphase in Teil A, der 36-wöchigen, verlängerten, unkontrollierten Behandlungsphase in Teil B und der 108-wöchigen offenen Erweiterung mit Nachbeobachtung in Teil C ist Bestandteil des von der EMA geprüften pädiatrischen Prüfkonzepts. Alle in die Studie eingeschlossenen Kinder haben ein unzureichendes Ansprechen auf PPI gezeigt. Außerdem wurde der Großteil der Kinder vor der Studie bereits mit TCS therapiert. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist durch die Vor-, Begleit- und Notfalltherapie der Studie EE 1877 mit den von der Leitlinie empfohlenen konventionellen Therapien PPI und TCS hinreichend abgedeckt. In der Studie konnte eine Langzeitwirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab im Anwendungsgebiet gezeigt werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die EoE die betroffenen Kinder erheblich belastet und ihre Entwicklung beeinträchtigt. Angesichts der bisher eingeschränkten Therapieoptionen besteht ein hoher medizinischer Bedarf, nicht nur zur Behandlung akuter Symptome, sondern vor allem zur Kontrolle der chronischen Inflammation und des stetigen Ösophagus-Umbaus. Dupilumab schließt als erstes zugelassenes Arzneimittel für EoE bei Kindern diese Lücke und adressiert mit guter Wirksamkeit und Sicherheit sowohl die akute Symptomatik als auch die zugrunde liegende Inflammation. – Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Zietze, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Welche Therapieoptionen stehen neben dem hier in Rede stehenden Dupilumab Kindern mit EoE, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert oder für eine solche nicht geeignet sind, überhaupt noch zur Verfügung? Nach welchem Therapieschema werden diese Kinder behandelt? – Wer kann uns dazu etwas Allgemeines sagen? Das geht an Herrn Hörning, Frau Schmidt-Choudhury oder Herrn Madisch.

**Herr Prof. Dr. Hörning (GPGE):** Aus pädiatrischer Sicht ist es so, dass wir verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung haben, die, wie bereits adressiert, allesamt im Off-Label-Bereich liegen. Es ist so, dass es drei mögliche Therapien gibt, einmal die Elimination von Nahrungsmitteln. Es ist eine allergisch bedingte Erkrankung auf Nahrungsmittelallergene. Das heißt, man würde bestimmte Nahrungsmittel, von denen man über die letzten 20, 30 Jahre empirisch weiß – So alt ist die Erkrankung noch nicht, aber man weiß, dass es Nahrungsmittel sind, die diese Erkrankung auslösen. Das heißt, man könnte – in Europa sind es sechs große – Nahrungsmittelallergene aus der Nahrung eliminieren – das wären die Kuhmilch, die häufigsten Weizenprodukte oder Weizenallergene, Soja, Nuss, Fisch, weißer Fisch ist das, Meeresfrüchte und Hühnerfleisch – oder aber bei ganz kleinen Kindern zum Beispiel eine Elementarnahrung anbringen, in der sich Aminosäuren-Spezialnahrung oder

Aminosäuren befinden, das heißt, hoch aufgelöste Eiweißstoffe in ganz kleine Einzelbestandteile aufgelöst, eben die Aminosäuren.

Wenn man diese Diäten durchführt, und oftmals sind diese Diäten sehr restriktiv, gerade wenn ich von dieser Aminosäuren-Spezialnahrung spreche, das lässt sich nur bei ganz kleinen Kindern anwenden, da es dann oftmals zu Problemen kommt, was den Geschmack angeht. Die Kinder sind durch diese Nahrung auf Dauer beeinträchtigt. Das heißt, sie können, auch wenn man diese Ernährung auf Dauer durchführt, Schluckprobleme bekommen. Das heißt, auch die Kaumuskulatur kann beeinträchtigt werden. Hier ist es aber so, dass man bei den kleinen Kindern immer wieder eine Wiedereinführung aller Nahrungsmittelallergene durchführt, um zu schauen, ob es nicht vielleicht in dem Lebensalter drei bis vier Jahre zu einer Toleranzinduktion kommt. Das heißt, dass die Nahrungsmittel, die diese Erkrankung auslösen, gegebenenfalls akzeptiert werden und damit diese Entzündung, die dadurch verursacht wird, nicht mehr auftritt.

Bei den größeren Kindern ist das schwierig. Da weiß man wie im Erwachsenenalter, wenn ich diese EoE gegen ein bestimmtes Nahrungsmittelallergen ausgebildet habe, dann ist das rezidiert. Das kommt immer wieder. Das heißt aber dennoch, dass man in diesen Momenten immer wieder Wiedereinführungsversuche ausprobieren kann. Diese Wiedereinführungsversuche ziehen eine Endoskopie nach sich, in der man sich makroskopisch anschaut, wie die Schleimhaut verändert ist, aber auch unter dem Mikroskop. Das ist der Goldstandard. Man misst diese entzündlichen Infiltrationen, spricht: die Eosinophilen, die sich anreichern, wertet das aus und kann dann schauen, ob es wieder zu einem Rezidiv kommt.

In vielen Fällen ist es so, dass es nicht nur ein Nahrungsmittelallergen ist, zum Beispiel die Kuhmilch, sondern oftmals eine Kombination aus verschiedenen Nahrungsmitteln, also Kuhmilch, Weizen oder Hühnerei oder Soja und Fisch und Kuhmilch, sodass es einen sehr aufwendigen Versuch darstellt, nicht nur die Nahrungsmittel zu identifizieren, um später mit einer eingeschränkten Diät mit diesen Patienten weiter fortzufahren, sondern oftmals auch darin mündet, dass man das nicht so einfach identifizieren kann, weil es auch diätetische Probleme gibt. Dann landen die Patienten in einer 6-Food-Eliminationsdiät, das heißt, das Auslassen dieser sechs Nahrungsmittel über Dauer, über einen langen Zeitraum hinweg, was eine enorme Einschränkung der Lebensqualität bedeutet. – Das ist der eine Teil.

Der andere Teil ist, dass es PPI gibt, also das Omeprazol oder Esomeprazol, also den Protonenpumpen-Inhibitor, von dem man gezeigt hat, dass er die eosinophile Ösophagitis beeinflussen und auch in eine Remission führen kann, diese Remission aber oftmals verlorengelht, das heißt, als Dauertherapie nicht unbedingt geeignet sein muss, und dass die Wirkung nicht bei allen Kindern und Jugendlichen gleichwohl eintritt. Das heißt, man rechnet damit, dass ungefähr zwischen einem Drittel bis 40 Prozent der Patienten, maximal 50 Prozent – da gibt es Metaanalysen, aber keine prospektiv-randomisierten Untersuchungen – darauf ansprechen und dass diese Patienten damit für einen längeren Zeitraum behandelt werden können. Aber wir sehen in der Praxis, dass es oftmals auch zu einem Therapieversagen führt.

Man muss deutlich sagen, dass die Behandlung mit Omeprazol nicht mit dem Hintergrund geschieht, dass man eine Refluxerkrankung behandeln will. Das ist die ursprüngliche Indikation dafür, dass die EoE eine eigenständige Erkrankung ist, und man weiß, dass dieser PPI auf molekularer Ebene die Entzündungsreaktion warum auch immer beeinflussen kann. Das heißt, er kann auf bestimmte Proteine, die für diese EoE wichtig sind, das Eotaxin sei zum Beispiel genannt, einwirken und das in der Produktion, in der Expression dieser Proteine reduzieren. Aber es gibt vielfältige andere Proteine, die daran teilnehmen und mitbeteiligt sind, sodass es nur ein Ausschnitt ist, den dieser PPI behandeln kann.

Dann gibt es das topische Glucocorticoid, das wir in der Kinder- und Jugendmedizin in dem Verständnis initial als visköse Lösung verabreicht haben, dass Kortison, wenn man es auf die Haut schmiert, immer eine gewisse antientzündliche Wirkung hat, und mit dem Verständnis, dass man eine Lösung finden muss, die langsam an der Speiseröhrenwand entlanggleitet und

diese benetzt. Ich berichte jetzt ein wenig aus den letzten Jahren, aus der Historie dieser Medikation. Diese visköse Lösung fließt langsam die Speiseröhre herab und benetzt sie, um dort lokal zu wirken. Sie hat in einer bestimmten Dosierung eine durchaus gute Wirkung. Ungefähr 70 bis 80 Prozent der Patienten sprechen darauf an.

Es gibt eine weitere Therapie, eine Schmelztablette, die ab dem 18. Lebensjahr zugelassen ist, die ein sehr ähnliches Wirkprinzip hat, nur dass es als Tablette verordnet wird, die sich, wenn die Mundschleimhaut mit Speichel benetzt wird, langsam auflöst und sozusagen einen Schaum produziert, der auch langsam die Speiseröhre herunterfließt und transportiert wird und den gleichen Effekt hat wie diese ehemals visköse Lösung, nämlich lokal topisch an der Speiseröhre zu wirken. Auch diese Substanz hat von den ersten Erfahrungen und Registeruntersuchungen her ebenfalls einen Effekt von 70, 80 Prozent, um die EoE nicht nur histologisch auf mikroskopischer Ebene, sondern auch auf klinischer Ebene zu beeinflussen, dass die Schluckbeschwerden besser werden. Auch hier kommt es vor, dass die Substanz mit einer bestimmten Dosierung nicht mehr wirkt, dass man die Dosierung entweder anheben oder aber eine Kombination aus einer Eliminationsdiät oder eine Kombination mit einem PPI anwenden muss, sodass man im Rahmen des klinischen Alltags verschiedene Kombinationen einsetzen muss, um wiederum die entsprechende Wirkung zu haben, die man haben möchte, nämlich klinische Beschwerdefreiheit, endoskopische Wirkung, aber auch histologische Wirkung.

Es kommt auch vor, dass diese Therapien Nebenwirkung entfalten. Bei der Eliminationsdiät habe ich das eben gesagt: die psychischen und sozialen Folgen, der Verlust an Lebensqualität, aber auch beim PPI der Verlust der Wirkung über die Dauer, und das Letzte ist beim TCS, dass es zu Pilzinfektionen kommen kann. Ungefähr 5 bis 10 Prozent der Patienten haben das. Das liegt auch daran, dass man weiß, gerade in der Mundschleimhaut oder in der Speiseröhre kann dieser entstehen, sodass man eine halbe Stunde nach Einnahme dieser Substanz den Mund ausspülen sollte. Aber das ist in der Anwendung nicht immer gesichert. Da bedarf es viel Aufklärung. Die meisten Patienten halten sich daran, aber auch unabhängig von diesen Maßnahmen kann es zu einer Säureinfektion der Speiseröhre kommen. Das heißt, es kommt in allen Fällen immer zu der Situation, dass die Therapie an Wirkung verliert oder relevante Nebenwirkungen hat, um eine weitere Substanz einsetzen zu müssen, die dann sehr effektiv sein sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Dr. Hörning. – Gibt es Ergänzungen von Frau Dr. Schmidt-Choudhury und Herrn Professor Dr. Madisch? – Herr Madisch, bitte.

**Herr Prof. Dr. Madisch (GPGE):** Es war gerade wirklich eine schöne Übersicht zur Therapie. Ich habe mich hier einbringen wollen, weil ich der Erstlinienautor der EoE-Leitlinie bin. Wir haben die Pädiater und die Erwachsenen quasi in einer Leitlinie abgehandelt; Reflux und eosinophile Ösophagitis, obwohl die beiden Krankheitsbilder nichts miteinander zu tun haben, es sind unterschiedliche Entitäten. Aber vielleicht ergänzend: Zu den potenziellen Therapien im Erwachsenenalter im Label, im Kindesalter Off-Label, ist, glaube ich, noch zu erwähnen, die eosinophile Ösophagitis und die Behandlung der eosinophilen Ösophagitis ist obligat. Sie ist nicht nur über einen kleinen Zeitraum, zwölf Wochen, und dann setzt man irgendwelche Therapien ab, sondern wir wollen quasi die Remission bekommen, und wir müssen die Remission über eine lange Zeit halten.

Wir haben bei den Therapien, die wir vielleicht in der Erstlinie einsetzen, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, Therapieversager. Diese Therapieversager, seien es 15, 20 Prozent, brauchen eine alternative Therapie, und sie müssen langfristig behandelt werden, weil sonst der Umbau der Speiseröhre ohne Therapie voranschreitet und das nicht nur zur Einschränkung der Lebensqualität führt, sondern zu Komplikationen, die in Teilen lebensbedrohlich sein können. Das kommt immer wieder einmal in den Gutachten herüber, nach dem Motto „symptomatische Therapie“ oder vielleicht auch einmal „Therapie aussetzen“. Brauchen wir

denn die Therapie? Ich glaube, das haben wir in der Leitlinie sehr gut herausgearbeitet: Die Therapie ist obligat, nicht nur in der Remissionsinduktion, sondern auch im Remissionserhalt über einen längeren Zeitraum.

Insofern sind wir froh, dass wir jetzt für die Therapieversager oder für die, die nicht für die Therapie infrage kommen, ein Biologikum zur Verfügung haben, mit dem man – und das sieht man in den Studien in einem hohen Prozentsatz – die Remission erreicht und über einen langen Zeitraum erhält. Das ist der Stellenwert der Therapie, sowohl im Erwachsenenalter als auch bei den Kindern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Dr. Madisch. – Frau PD Dr. Schmidt-Choudhury hat sich auch gemeldet. Bitte schön, Frau Dr. Schmidt-Choudhury.

**Frau PD Dr. Schmidt-Choudhury (GPGE):** Ich würde gerne noch einmal eine Sache betonen, die schon kurz angesprochen wurde. Die Kontrolle der Therapie muss endoskopisch erfolgen. Das heißt, Kinder, die alle Wirkprinzipien ausprobieren oder die wir ihnen verordnen, sowohl die PPI-Therapie als auch eine Eliminationsdiät als auch das topische Steroid, haben eine Serie von vielleicht zwei oder drei Jahren hinter sich, wo sie alle zwölf Wochen eine Endoskopie bekommen. Was hier noch nicht zur Sprache gekommen ist, ist die Therapie-Adhärenz. Man muss sagen, dass man manchmal Kinder hat, denen wir eine Eliminationsdiät empfohlen haben, aber in der Befundbesprechung vielleicht herauskommt, hat das Kind die Milch wirklich immer eliminiert, oder hat es vielleicht doch bei der Oma Kekse mit Weizen gegessen, sodass man sagen muss, die Therapie-Adhärenz, die Überprüfbarkeit dessen, was wir empfehlen, ist manchmal ein bisschen fraglich. Das gilt zwar immer, aber weil wir hier so invasiv sind und immer wieder endoskopieren müssen, das ist ein Punkt, den wir, glaube ich, nicht außer Acht lassen dürfen. Man hat es einfacher, wenn ein Medikament gegeben wird, wo man sicher ist, dass es auch gegeben worden ist, wie zum Beispiel das vorliegende Medikament, das uns zur Verfügung steht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Schmidt-Choudhury. – Ich schaue in die Runde der Bänke und Patientenvertretung. Gibt es Fragen? Ich sehe Frau Kunz vom GKV-SV und Herrn Telchow von der KBV. Krau Kunz, bitte.

**Frau Dr. Kunz:** Herr Professor Madisch hat gerade herausgestellt, dass eine Therapie in der aktiven Phase, aber auch zum Remissionserhalt obligat ist. Ich habe jetzt zur Studie die Frage: In der Studie wurde die PPI-Therapie abgesetzt, wenn sie nicht angeschlagen hat. Wäre für diese Kinder nicht eine Therapie mit TCS infrage gekommen? Laut IQWiG-Nutzenbewertung wären 56 Prozent der Kinder für eine TCS-Therapie infrage gekommen. Wäre es nicht sachgerecht gewesen, denen dann eine solche Therapie oder alternativ die Einleitung einer Eliminationsdiät anzubieten, statt gar nichts zu machen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kunz. – Herr Madisch, Sie waren direkt angesprochen. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Madisch (GPGE):** Das ist keine Frage. Im klinischen Alltag haben Sie da vollkommen recht, aber im Rahmen der Studie wurde letztlich die Therapie placebokontrolliert untersucht. Im klinischen Alltag gibt es die alternativen Wege, und wenn das alles nicht funktioniert, kommt die Biologikatherapie zum Einsatz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzungen, Frau Dr. Schmidt-Choudhury oder Herr Hörning? Sonst würde ich an den pU übergeben.

**Herr Prof. Dr. Hörning (GPGE):** Ich schließe mich Herrn Madisch an. Ich mache es kurz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Frau Schmidt, Sie auch?

**Frau PD Dr. Schmidt-Choudhury (GPGE):** Ja.

**Frau Kretschmer (Sanofi-Aventis):** Ich möchte von Sanofi-Seite ergänzen, dass TCS innerhalb der Studie in Form einer Notfalltherapie allen Patienten weiterhin zur Verfügung stand. Diese

Option wurde jedoch im Studienverlauf nicht in Anspruch genommen, was unter anderem damit zusammenhängen kann, dass, wie schon erwähnt, ein Großteil der Kinder, nämlich rund 75 Prozent, schon mit TCS vorbehandelt wurde. Somit ist davon auszugehen, dass die Patienten nach ärztlicher Einschätzung zu ihrer Vortherapiegeschichte adäquat therapiert waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kretschmer, für den pharmazeutischen Unternehmer. Dann gebe ich zurück an Frau Kunz. Frau Kunz, Nachfrage oder weitere Frage?

**Frau Dr. Kunz:** Die Frage wurde beantwortet. Ich habe es so verstanden, dass die Studie nicht unbedingt das abbildet, was in der Versorgung gemacht wird. Dann hätte ich noch eine zweite Frage, wenn ich gleich noch fragen darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Dr. Kunz:** Bei den 32 Prozent der Kinder im Placeboarm, die eine PPI-Therapie erhalten haben, wurde diese unverändert fortgeführt. Meine Frage ist: Hätte da nicht eine Reevaluation stattfinden müssen, um gegebenenfalls die Dosis zu reduzieren oder umzuschichten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Kretschmer, bitte.

**Frau Kretschmer (Sanofi-Aventis):** Ich möchte betonen, dass die Remissionsinduktion bei allen Studienteilnehmenden bereits vor Studienbeginn evaluiert wurde. Alle Kinder hatten zuvor eine mindestens achtwöchige PPI-Therapie erhalten, deren Wirksamkeit bereits überprüft und als unzureichend dokumentiert war. Nur bei nachgewiesenem Nichtansprechen erfolgte der Einschluss in die Studie. Da es sich somit um Therapieversager handelte, von denen ein Großteil zusätzlich ein dokumentiertes inadäquates Ansprechen auf topisches Kortikosteroid aufwies, standen keine weiteren etablierten Therapieoptionen zur Eskalation bzw. zum Therapiewechsel zur Verfügung. Eine erneute Reevaluation nach acht bis zwölf Wochen war unter diesen Umständen im Placeboarm nicht indiziert. Die gewählte 16-wöchige Studiendauer war jedoch ausreichend, die Remissionsinduktion durch Dupilumab im Behandlungsarm zuverlässig zu untersuchen und zu dokumentieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kretschmer. – Frau Zietze, Sie hatten sich schon zweimal gemeldet. Haben Sie noch Ergänzungen oder ist das erledigt?

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Keine Ergänzungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann gehen wir zu Frau Kunz zurück. Frau Kunz, bitte.

**Frau Dr. Kunz:** Ich habe mich nur gefragt, in der Stellungnahme habe ich gesehen, dass bei manchen Patienten praktisch angenommen wurde, dass gegebenenfalls noch eine Wirkung des PPI zu erwarten ist und die deshalb die PPI-Therapie weitergeführt haben. Bei diesen Patienten hätte ich doch gedacht, dass nach acht bis zwölf Wochen noch einmal eine Reevaluation hätte stattfinden müssen. Aber es war nicht vorgesehen. Ich habe das jetzt so mitgenommen. Ich hatte mich nur aus diesem Grund gefragt, ob das nicht angezeigt gewesen wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Telchow und Frau Selbach vom IQWiG. Herr Telchow, bitte.

**Herr Telchow:** Guten Tag! Ich würde gerne noch einmal auf die TCS zurückkommen. Sie haben gesagt, dass eine Therapie auf jeden Fall durchgängig obligat ist. Wie ist es mit der Langzeitverträglichkeit bei dieser doch recht vulnerablen Klientel, also ein- bis elfjährige Kinder? Ist damit zu rechnen, wenn in der Leitlinie steht, sie ist gut verträglich? Können Sie dazu vielleicht noch ein wenig mehr sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu von den Klinikern oder dem pU etwas sagen? – Herr Madisch, bitte.

**Herr Prof. Dr. Madisch (GPGE):** Ich kann etwas zu den Erwachsenen sagen, vielleicht können dann die Pädiater für die Kinder ergänzen. Im Erwachsenenalter ist TCS sehr gut verträglich. Wir haben mittlerweile in kontrollierten Studien Daten über drei Jahre und länger. Insofern ist das eine sehr gut verträgliche Therapie, die man langfristig durchführen kann. Aber wir haben auch Therapieversager und Nebenwirkungen, die uns zwingen, eine alternative Therapie anzubieten. Aber in einem hohen Prozentsatz funktioniert das sehr gut, auch langfristig gut, auch in niedriger Dosis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Madisch. – Zu den Kindern Herr Professor Hörning oder Frau Schmidt-Choudhury.

**Herr Prof. Dr. Hörning (GPGE):** Dann würde ich beginnen. Bei uns ist es auch so, dass es die Wirkung entfaltet, die wir erwarten, aber nicht bei allen Patienten. Wir haben ebenfalls Patienten, die refraktär verlaufen. Das sind diese 20 Prozent, die ich genannt habe. Es gibt auch die -Soor-Entwicklung. Aber ansonsten, wenn man das alles beachtet, ist es ein effektives Medikament, das lokal topisch die Wirkung entfaltet, aber nicht bei allen Patienten, und die Nebenwirkungen, die entstehen können, sind zu beachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau PD Dr. Schmidt-Choudhury, vielleicht noch ergänzend.

**Frau PD Dr. Schmidt-Choudhury (GPGE):** Ich würde das voll unterstützen, was Herr Hörning sagt. Rein formal muss man vermutlich erwähnen, dass die Konzentration topischer Steroide schon systemisch, auch wenn man in pharmakologische Studien schaut, gemessen werden kann. Ich vermag jetzt nicht zu sagen, ob das eine Langzeitfolge hat oder nicht. Klinisch haben wir da keine Bedenken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Telchow, ist Ihre Frage beantwortet?

**Herr Telchow:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Selbach vom IQWiG.

**Frau Selbach:** Guten Tag: Ich wollte den Punkt unterstützen, den Frau Kunz eben angebracht hat, dass für 56 Prozent der Kinder im Placeboarm Budesonid durchaus noch infrage gekommen wäre. Wir haben von Herrn Professor Madisch gehört, dass es im Alltag auch gemacht worden wäre. In der Studie war das nur als Notfalltherapie bei unerträglichen Schmerzen erlaubt. Im Placeboarm war glücklicherweise auch keine Strikturen der Speiseröhre aufgetreten. Dennoch denke ich, dass es keine adäquate Behandlung des chronisch entzündlichen Prozesses innerhalb der Studie war. Wir sind auch der Ansicht, dass der Einsatz von Budesonid die Effekte im Placeboarm beeinflusst haben könnte. Das ist genau der Punkt, dass wir uns dafür interessieren, wie der Therapieeffekt im Vergleich zu der Standardbehandlung wäre, die Herr Professor Hörning eben ausführlich dargelegt hat, mit allen zur Verfügung stehenden Maßnahmen, die man da anwenden kann, inklusive dem Budesonid.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Wer möchte auf das replizieren, was Frau Selbach gesagt hat, einer von den Klinikern oder der pU?

**Frau Kretschmer (Sanofi-Aventis):** Ich würde an der Stelle noch einmal betonen, dass der größte Teil der teilnehmenden Kinder mit 75 Prozent schon eine Vorbehandlung mit TCS dokumentiert hatte. Das unterstreicht noch einmal, dass es sich um eine weitgehend therapieerfahrene und schwer betroffene Patientengruppe handelt. Mehr als die Hälfte der Patienten hat zudem ein dokumentiertes inadäquates Ansprechen auf diese Therapie. Das ist sozusagen nur der Ausgangszustand dazu, dass auch noch die Notfalltherapie, die zur Verfügung stand, die, wie gesagt, nicht in Anspruch genommen wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Selbach noch einmal zur Nachfrage. Das war, glaube ich, nicht befriedigend.

**Frau Selbach:** Nein, das war nicht befriedigend. Ich möchte noch einmal sagen, wir haben die Daten zu den Kindern im Placeboarm. Da ist für 44 Prozent dokumentiert, dass es Intoleranz, Kontraindikationen gab. Man kann nachvollziehen, dass da vielleicht TCS nicht mehr infrage gekommen wäre, aber es bleibt immer noch mehr als die Hälfte der Teilnehmer, für die es eine Option dargestellt hätte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr Prof. Dr. Madisch (GPGE):** Ich verstehe dann aber irgendwie die Frage nicht. Ich meine, am Ende wurde eine Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit einer Therapie nachzuweisen. Ich kann noch nicht in einem Einstieg einer placebokontrollierten Studie dann alle Variabilitäten und Veränderungen und Faktoren wie im Alltag zulassen. Der eine macht noch ein bisschen Ernährung, und dann nimmt er das wieder zurück. Der andere steigert den PPI, oder vielleicht nimmt man noch mal ein TCS und steigert das hoch. So kann man doch keine placebokontrollierte Studie durchführen. Es gibt eine Rescue-Therapie, die erlaubt ist, und dann muss man eine placebokontrollierte Studie entsprechend durchführen und die Faktoren beim Einstieg in die Studie stabil halten. Ich meine, wenn man das alles gemacht hätte, dann hätte man Interaktionen und Faktoren gehabt, die keine saubere Aussage mehr zum eigentlichen Therapieprinzip, was in dieser Studie getestet wurde, hätten nachweisen können. Insofern kann ich den Einwand an der Stelle nicht verstehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Frau PD Dr. Schmidt-Choudhury, bitte.

**Frau PD Dr. Schmidt-Choudhury (GPGE):** Ja, vielleicht nur ein Gedanke: Natürlich haben wir alle gesagt, eine chronische Entzündung muss vermieden werden. Das ist auch der Punkt, auf den Sie abzielen. Dass der Patient sozusagen on the long term nicht therapiefrei bleiben soll. Das ist eine Dauertherapie, weil es ein chronischer Umbau der Speiseröhre ist. Jedoch muss man es von anderen Erkrankungen unterscheiden, wie zum Beispiel einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, die sofort hochentzündlich ist. Was ich sagen möchte, ist, dass die Entzündung in dem Zeitraum von acht bis zwölf Wochen ohne Therapie – ich glaube, das ist das, worauf Sie abzielen – vermutlich nicht so stark fortschreitet, als dass dadurch den Patienten ein Langzeitschaden entstehen sollte. Ich weiß nicht, ob Herr Madisch oder Herr Hörning dazu auch etwas sagen möchten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr Prof. Dr. Madisch (GPGE):** Ja, das stimmt schon. Man darf sich das jetzt nicht so dramatisch vorstellen. Trotzdem: Im Langzeitverlauf fordern wir das natürlich. Aber in einem Studienverlauf von 16 Wochen mit einer Rescue-Therapie und der Möglichkeit – und das ist in allen placebokontrollierten oder überhaupt Studien möglich – des Abbruchs – das ist auch jederzeit möglich – ist eigentlich genug Sicherheit eingebaut, dass denen, die in die Studie eingeschlossen sind, nichts passiert, wenn das Ihr Einwand ist, aber alle Möglichkeiten im Alltag müssen im Rahmen der Studie ausbleiben, weil man das Therapieprinzip überprüfen möchte. Funktioniert das Biologikum bei Kindern zwischen einem und elf Jahren, wie wir uns das vorstellen? Da müssen die Faktoren so stabil wie möglich gehalten werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Madisch. Sie haben noch die Hand oben, Frau Dr. Schmidt-Choudhury. Ist sie alt oder neu?

**Frau PD Dr. Schmidt-Choudhury (GPGE):** Sie war alt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie war alt. Dann hätte ich jetzt noch einmal Frau Kunz und Frau Selbach.

**Frau Dr. Kunz:** Ich habe noch Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer zur Studie. Zum einen hätte ich die Frage, dass in dem nutzenbewertungsrelevanten Dupilumab-Arm, dem High-Exposure-Arm, circa 25 Prozent der Patienten nicht zulassungskonform waren. Ein Teil der Patienten hatte ein zu geringes Gewicht, und ein Teil der Patienten wurde zu gering

dosiert. Dazu würde ich gerne Ihre Einschätzung wissen, inwiefern die Daten dennoch für die Nutzenbewertung geeignet sind. Zum Zweiten hätte ich die Frage: Im EPAR wird unter „Unsicherheiten und Limitationen“ darauf hingewiesen, dass die Studie nicht geeignet ist, eine symptomatische Verbesserung zu zeigen. Da wollte ich fragen, wie aus Ihrer Sicht der Einfluss auf die Morbidität durch die Studie gezeigt werden sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte vom pU starten? – Frau Kretschmer, bitte.

**Frau Kretschmer (Sanofi-Aventis):** Bezüglich Ihrer ersten Frage möchte ich erwähnen, dass die Studie auch für die Dosisfindung verwendet wurde, um die Kinder durch eine weitere Studie nicht noch mehr zu belasten. Dabei hat sich gezeigt, dass die verwendeten Dosierungen für Kinder unter 15 Kilogramm nicht adäquat sind, weshalb diese Gewichtsgruppe nicht ins Label aufgenommen wurde. Jedoch waren 28 der 37 Kinder im Dupilumab-Arm zulassungskonform behandelt, was, wie Sie gesagt haben, einem Anteil von 75,7 Prozent entspricht. Da der Großteil der Kinder somit zulassungskonform behandelt wurde, eignet sich die Studienpopulation unserer Meinung nach für die Nutzenbewertung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kunz?

**Frau Dr. Kunz:** Die zweite Frage zu dem, was im EPAR steht, würde mich noch interessieren.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Könnten Sie die bitte noch einmal wiederholen?

**Frau Dr. Kunz:** Ja. Im EPAR steht unter „Limitationen“ bzw. „Unsicherheiten“ zu der Studie, dass die Studie nicht geeignet ist, Aussagen zur symptomatischen Verbesserung zu treffen. Unter Berücksichtigung der Ausführungen auch in der Leitlinie, dass die Symptome nicht mit dem histologischen Befund korrelieren, würde mich interessieren, wie man aus der Studie dann Aussagen bezüglich der Morbidität ableiten kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das?

**Frau Dr. Nischan (Sanofi-Aventis):** Wir haben in der pädiatrischen Population für verschiedene Altersgruppen verschiedene Fragebögen verwendet, um auch die Symptomatik abzufragen. Hier sind der PESQ, der GIC und der GIS zu nennen. Diese zeigen zum Teil numerische, aber keine signifikanten Vorteile. Außerdem haben wir den PEESV2.0 in der Caregiver-Version benutzt, der einen signifikanten Vorteil in Woche 16 zeigt. Allerdings ist das nur die durch die Eltern beantwortete Variante, was allerdings, wenn man bedenkt, dass wir hier sehr junge Kinder anschauen, sicherlich eine gute Information ist. Zu guter Letzt haben wir einen Quality-of-Life-Fragebogen, PEIS, benutzt, auch dieser zeigt einen numerischen Vorteil bei den Kindern für Dupilumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Gibt es weitere Anmerkungen oder Fragen? – Frau Kunz, haben Sie weitere Fragen?

**Frau Dr. Kunz:** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Selbach vom IQWiG, bitte.

**Frau Selbach:** Ich wollte noch einmal auf die Nachfrage von Herrn Professor Madisch zurückkommen. Wir sind durchaus der Ansicht, dass man für die Frage der Nutzenbewertung den Vergleich gegenüber der Standardtherapie auf jeden Fall benötigt. Das kann sich schon mal von der Frage, die sich die Zulassung stellt, unterscheiden. Aber für die Nutzenbewertung im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard in Deutschland ist es essenziell, den Standard als Vergleich anzuwenden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Selbach, für den Hinweis. Gibt es dazu Kommentare? Weitere Fragen? – Herr Professor Hörning.

**Herr Prof. Dr. Hörning (GPGE):** Ja, nur ganz kurz: Ich weiß, dass das immer schwer einzuordnen ist, aber auch von unserer Seite aus ist es so, dass diese Standardtherapie in dem

Sinne nur existiert, weil wir dann im Off-Label-Bereich arbeiten und nach Antrag der Kostenübernahme über die Krankenkasse diese Therapie anwenden dürfen. Das sei noch angemerkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist klar. – Dann habe ich keine Fragesteller mehr und gebe dem pU die Möglichkeit, zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Frau Zietze?

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Ja, das mache ich wieder.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie haben das Wort.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Danke schön, Herr Professor Hecken, und vielen Dank für die Diskussion. Ich möchte noch einmal unterstreichen, dass wir für diese Altersgruppe für die Kinder mit EoE einen sehr hohen, bisher ungedeckten medizinischen Bedarf haben. Wir haben sehr wenige Therapieoptionen und sind bisher ausschließlich im Off-Label-Bereich unterwegs. Jetzt ist Dupilumab die erste und einzige zugelassene Therapie bei den Kindern und behandelt nicht nur die EoE symptomatisch, sondern adressiert auch die zugrunde liegende Typ-2-Inflammation. Die vorliegende Studie, das haben wir gerade erörtert, zeigt aus unserer Sicht mit ihren Teilen A und B die Langzeitsicherheit und Wirksamkeit und ist aufgrund des besonderen pädiatrischen Settings, aber auch mit dem verwendeten Therapieschema geeignet und lang genug, den Nutzen und Zusatznutzen von Dupilumab zu beurteilen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, herzlichen Dank auch an die drei Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden im Prozess der weiteren Nutzenbewertung selbstverständlich zu wägen haben, was heute besprochen worden ist. Ich verabschiede mich von Ihnen, die Sie uns jetzt verlassen und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:29 Uhr