

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Eosinophile
Ösophagitis, ≥ 1 Jahr bis < 12 Jahre)

Vom 15. Mai 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B.	Bewertungsverfahren	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung	28
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
2.2	Nutzenbewertung	28
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungsverfahren	29
1.	Unterlagen des Stellungsverfahrens.....	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	34
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	35
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	35
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungsverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	37

Therapiekosten	58
5.2 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH	63
5.3 Stellungnahme der Dr. Falk Pharma GmbH.....	69
5.4 Stellungnahme der Prof. Dr. Madisch.....	77
5.5 Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)	86
5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	97
D. Anlagen.....	102
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	102
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	114

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Dupilumab (Dupixent) wurde am 1. Dezember 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 4. November 2024 hat Dupilumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. November 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dupilumab

mit dem neuen Anwendungsgebiet „Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dupilumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dupilumab (Dupixent) gemäß Fachinformation

Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.05.2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab:

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und Protonenpumpen-inhibitoren (PPI)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren sind neben Dupilumab derzeit keine Arzneimittel zugelassen.
- zu 2. Abgesehen von einer endoskopischen Dilatation bei schweren, akuten Krankheitsfällen im Einzelfall, kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine nicht-medikamentöse Therapie regelhaft nicht in Betracht.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Insgesamt ist die belastbare Evidenz zu den medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) insbesondere bei Kindern limitiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie mit topischen Kortikosteroiden, die als wirksamste Therapie dargestellt wird, mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) als weitere medikamentöse Therapie sowie die Empfehlung zu einer Eliminationsdiät ableiten².

Zur Behandlung der EoE bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren sind neben Dupilumab derzeit keine Arzneimittel zugelassen. Auch der bei Erwachsenen zugelassene Wirkstoff Budesonid hat zur Anwendung bei Kindern keine Zulassung.

Die Leitlinien^{3, 4, 5} sprechen einheitlich eine starke Empfehlung für eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden aus, sowohl bei Kindern und Jugendlichen, als auch bei Erwachsenen. Unter den topischen Kortikosteroiden liegt besonders für Budesonid die belastbarste Evidenz im Anwendungsgebiet, einschließlich zur Behandlung der EoE bei pädiatrischen Populationen, vor^{6, 7}.

² Franciosi JP et al. Medical treatment of eosinophilic esophagitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2023(7):Cd004065. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004065.pub4>

³ Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5(3):335-358

⁴ Madisch A, Koop H, Miehlke S et al. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – AWMF-Registernummer: 021–013. Z Gastroenterol 2023; 61(07): 862-933

⁵ Dhar A et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. Gut 2022;71(8):1459-1487

⁶ Rawla P et al. Efficacy and safety of budesonide in the treatment of eosinophilic esophagitis: updated systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. Drugs R D 2018;18(4):259-269.

⁷ Munoz-Osores E et al. Corticosteroids for eosinophilic esophagitis in children: a meta-analysis. Pediatrics 2020;146(5)

Neben Budesonid werden in den Leitlinien zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten auch PPI empfohlen.²⁰⁻²² Demnach kann eine Behandlung mit PPI eine Remission der aktiven EoE herbeiführen. Zur Anwendung von PPI bei EoE liegt Evidenz u. a. aus systematischen Reviews und Metaanalysen^{8, 9}, sowie aus einzelnen Studien^{10, 11, 12} vor.

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 Nicht-Ansprechen, sofern keine klinisch-histologische Remission erreicht wird, sollte die Therapie umgestellt werden. In Einzelfällen bei Nicht-Ansprechen und persistierender histologischer Aktivität kann eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI, ggf. unter Einhaltung einer Diät, angezeigt sein.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und PPI als sachgerecht erachtet. Im Rahmen der individualisierten Therapie wird vorausgesetzt, dass die Kinder eine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten. So kann sowohl bei Kindern, die bisher noch keine Therapie mit Budesonid erhalten haben, als auch bei Kindern, die auf eine Therapie mit Budesonid ansprechen, eine Behandlung mit Budesonid entsprechend den Leitlinienempfehlungen angezeigt sein. Weiterhin sollten in beiden Armen einer klinischen Studie Anpassungen der Therapien möglich sein, sofern die untersuchten Kinder eine Anpassung der Therapie zur Behandlung der EoE benötigen.

Bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren stellen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Budesonid und von PPI zwei bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen¹⁹⁻²⁹ 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. Daher ist der Einsatz von nicht zugelassenen Therapieoptionen für das zu bewertende Patientenkollektiv medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. Mit dem zu bewerteten Arzneimittel steht erstmals ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV ist es daher sachgerecht für Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit EoE den

⁸ Lucendo AJ, et al. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 13–22

⁹ Tomizawa Y et al. Efficacy of Pharmacologic Therapy for Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(7):596-606

¹⁰ Gutierrez-Junquera C, et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:704–710

¹¹ Laserna-Mendieta EJ, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 798–807

¹² Gutiérrez-Junquera C et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Frontiers in Pediatrics* 2018; 62: 704–710

zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.

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 regelhaften 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.

Zusammenfassend wird für das vorliegende Anwendungsgebiet von Dupilumab zur Behandlung von Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und PPI als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dupilumab wie folgt bewertet:

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren 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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Vorgelegte Studie EE-1877

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren wurde die Studie EE-1877 vorgelegt. Die Studie besteht aus drei Teilen. Im Studienteil A wurde ein randomisierter, doppelblinder Vergleich von Dupilumab gegenüber Placebo durchgeführt. Die Behandlungsdauer im Studienteil A betrug 16 Wochen. In den Studienteilen B und C erfolgte jeweils eine Verlängerungsphase, in der alle Kinder mit Dupilumab behandelt wurden. Es wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht.

Studienpopulation und Studienmedikation

Für den Studieneinschluss mussten die Kinder eine aktive EoE aufweisen, die endoskopisch mittels Biopsie mit einem Spitzenwert an intraepithelialen Eosinophilen von ≥ 15 eos/hpf¹³ in mindestens einer Ösophagusregion bestätigt wurde. Weiteres Einschlusskriterium war ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) für mindestens 8 Wochen, die vor der Ösophagusbiopsie erfolgt sein musste. Zudem mussten die Kinder EoE-Symptome aufweisen. Gemäß Ausschlusskriterien durften u. a. keine Kinder teilnehmen, die in den letzten 8 Wochen vor Randomisierung mit topischen Kortikosteroiden (TCS) behandelt wurden. Ebenso waren Kinder ausgeschlossen, bei denen in diesem Zeitraum eine Therapie mit PPI, Leukotrienantagonisten, nasalen und/oder inhalativen Kortikosteroiden begonnen, abgebrochen oder das Dosierungsregime dieser Therapie angepasst werden sollte. Auch diejenigen Kinder, die 6 Wochen vor dem Screening eine Eliminationsdiät begonnen oder angepasst hatten, waren ausgeschlossen.

Vor Randomisierung war eine endoskopische Biopsie zu Baseline vorgesehen. Zudem bestand für die Kinder die Wahl, die Therapie mit PPI aus der Screeningphase unverändert im weiteren Studienverlauf fortzuführen oder diese einzustellen. Sofern eine Eliminationsdiät durchgeführt wurde, musste diese auch ohne Veränderungen fortgeführt werden. Die Einnahme von TCS zum Schlucken und von systemischen Kortikosteroiden war nicht erlaubt. Lediglich als Notfallmedikation, z. B. zur Behandlung unerträglicher EoE-Symptome konnten systemische Kortikosteroide und/oder TCS eingenommen werden. Für den Notfall konnte auch eine Ösophagusdilatation durchgeführt werden.

Teil A der Studie umfasste drei Arme: zwei Dupilumab-Arme je in niedriger bzw. höher Dosierung und ein Placebo-Arm. Insgesamt wurden 102 Kinder im Verhältnis 1:1:1 dem niedriger dosierten Dupilumab-Arm (31 Kinder), dem höher dosierten Dupilumab-Arm (37 Kinder) bzw. dem Placebo-Arm (34 Kinder) randomisiert zugeteilt. Nur das Dosierungsregime für die Gewichtsklasse ≥ 15 kg bis < 30 kg im höher dosierten Dupilumab-Arm

¹³ eos/hpf: Eosinophile pro hochauflösendes Gesichtsfeld

entspricht der Dosierung gemäß Fachinformation. Alle anderen Dosierungsregime weichen von den Angaben der Fachinformation von Dupilumab ab.

Vergleichstherapie und Eignung für die frühe Nutzenbewertung

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und PPI bestimmt.

Im Teil A der Studie EE-1877 wurden die eingeschlossenen Kinder entweder mit Dupilumab oder mit Placebo behandelt. Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE war nur mit Einschränkungen möglich. TCS und damit auch Budesonid, das als Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt ist, waren in den letzten 8 Wochen vor Studienbeginn und während der gesamten Studiendauer nicht erlaubt. Lediglich in Ausnahmefällen im Rahmen einer Notfalltherapie konnte eine Therapie mit TCS eingeleitet werden. Zwar hatten in der Vergangenheit 62 % der Kinder im Vergleichsarm Budesonid erhalten, jedoch betrug der Anteil an Kindern, die gegenüber TCS inadäquat angesprochen hatten bzw. eine Intoleranz oder Kontraindikation hatten, nur 44 %. Damit waren für mehr als die Hälfte der Studienpopulation diese Kriterien nicht erfüllt, so dass für einen beträchtlichen Anteil der Kinder im Placebo-Arm die Anwendung von Budesonid zumindest infrage gekommen wäre.

Auch die Therapie mit PPI, die ebenfalls als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, war eingeschränkt. Denn nur wenige Kinder konnten in der Studie mit PPI behandelt werden, sofern sie sich für eine Weiterbehandlung mit PPI entschieden hatten und ihre aus der Screeningphase vorbestehende PPI-Therapie weiterhin unverändert fortführten. Laut Studienprotokoll war nicht erlaubt, dass die Dosis der PPI-Therapie während der Studie angepasst oder eine PPI-Therapie neu begonnen bzw. beendet wurde. Demzufolge führten nur 32 % der Kinder im Vergleichsarm unter Placebo ihre PPI-Therapie ohne weitere Anpassung fort; die übrigen 68 % erhielten nur Placebo und damit keine weitere medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE.

In der Gesamtschau wird festgestellt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EE-1877 nicht umgesetzt ist. Eine Therapie mit Budesonid wurde bei keinem der Kinder im Vergleichsarm durchgeführt. Die Behandlung mit PPI war nur eingeschränkt möglich. Laut Leitlinien werden neben Budesonid auch PPI als Hochdosistherapie empfohlen. Nach 8 bis 12 Wochen sollte die Wirksamkeit wieder evaluiert werden und bei Nicht-Ansprechen die Therapie gewechselt werden. Demnach sollte bei Kindern, die als Primärtherapie PPI erhalten und damit keine ausreichende klinisch-histologische Remission erreicht haben, auf eine Therapie mit Budesonid umgestellt werden. In bestimmten Fällen kann ggf. eine Kombinationstherapie angezeigt sein. Folglich ist eine Fortsetzung einer unzureichenden Therapie nicht im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen. Insgesamt wird das Vorgehen in der Studie, dass Budesonid nicht regelhaft für alle Kinder zur Verfügung stand und die Tatsache, dass eine Therapie mit PPI nur eingeschränkt möglich war und keine Anpassungen erlaubt waren, als nicht sachgerecht erachtet. Somit erhielten die Kinder im Vergleichsarm keine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen.

Darüber hinaus ist eine vergleichende Behandlungsdauer von 16 Wochen allein nicht ausreichend, um langfristige Effekte von Dupilumab auf die Behandlung der EoE bei Kindern beurteilen zu können. Aufgrund des chronischen-entzündlichen Verlaufs der Erkrankung sind Kinder mit EoE auf eine Dauertherapie angewiesen. Somit lassen sich auf Basis der vorgelegten Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Des Weiteren ist anzumerken, dass hinsichtlich der Anwendung von Dupilumab die Behandlung in der für die Nutzenbewertung relevanten Population im höher dosierten Dupilumab-Arm teilweise nicht adäquat war, da ein potenziell relevanter Anteil an Kindern nicht gemäß den Angaben der Fachinformation und damit nicht zulassungskonform behandelt wurde.

Fazit Studie EE-1877

Zusammenfassend ist die Studie EE-1877 für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Budesonid und PPI, nicht geeignet. Es wird festgestellt, dass die Therapie im Vergleichsarm unzureichend war. Zum einen war die regelhafte Anwendung von Budesonid nicht möglich. Zum anderen war die Therapie mit PPI nur mit Einschränkungen erlaubt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde somit nicht umgesetzt. Ein Zusatznutzen ist entsprechend nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupixent mit dem Wirkstoff Dupilumab in einem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studie EE-1877 vor. Im Teil A der Studie wurde Dupilumab gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 16 Wochen bei Kindern verglichen, die zuvor unzureichend auf PPI angesprochen hatten. In der Gesamtschau wird festgestellt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EE-1877 nicht umgesetzt wurde. Eine Therapie mit Budesonid wurde bei keinem der Kinder im Vergleichsarm durchgeführt. Die Behandlung mit PPI war nur eingeschränkt möglich. Das Vorgehen in der Studie entspricht somit nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Darüber hinaus ist die vergleichende Behandlungsdauer von 16 Wochen allein nicht ausreichend, um langfristige Effekte von Dupilumab auf die Behandlung der EoE bei Kindern beurteilen zu können. Des Weiteren wurde ein potenziell relevanter Anteil an Kindern nicht gemäß den Angaben der Fachinformation und damit nicht zulassungskonform behandelt.

Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Aufgrund verschiedener Unsicherheitsfaktoren¹⁴ bei der Bestimmung der Patientenzahlen ist die Angabe zur GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Es ist davon auszugehen, dass der Anteil der Kinder mit unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle medikamentöse Therapie trotz der bestehenden Unsicherheiten deutlich höher liegt, als vom pharmazeutischen Unternehmer veranschlagt. Da jedoch die Prävalenzrate in Deutschland in der hier relevanten Altersgruppe auch niedriger liegen kann, ist die untere Grenze trotz der Unterschätzung des Anteilswertes mit Unsicherheit versehen. Bei der oberen Grenze ist von einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation auszugehen.

¹⁴ Dossierbewertung des IQWiG Dupilumab, eosinophile Ösophagitis, 1 bis 11 Jahre vom 26.02.2025

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent (Wirkstoff: Dupilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. April 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dupilumab sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit EoE erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2025).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Dupilumab ist in der Indikation eosinophilen Ösophagitis bei Kindern ab einem Jahr mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg zugelassen. Bei Wirkstoffen, welche in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert werden, werden für die Kostenberechnung die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“¹⁵ zugrunde gelegt.

Das durchschnittliche Körpergewicht von 1-jährigen Kindern beträgt 11,6 kg. Das Mindestgewicht von 15 kg gemäß Zulassung von Dupilumab findet sich im Mikrozensus 2017 in der Altersgruppe der 2- bis unter 3-jährigen Kindern. Das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern im Alter von 5 bis unter 6 Jahren beträgt 20,8 kg. Für 6-Jährige beträgt das durchschnittliche Körpergewicht 23,6 kg und für 11-Jährige beträgt es 42,1 kg.

¹⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

Bei dem hier vorliegenden, besonderen Patientenkollektiv obliegt die Entscheidung dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für das jeweilige Kind von 2 bis < 6 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden, sofern verfügbar, pro Wirkstoff jeweils die Dosierungen sowohl einer festen (Tablette) als auch einer flüssigen Formulierung (Lösung bzw. Suspension) abgebildet.

Budesonid

Budesonid ist nur für Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren zugelassen. Für die Berechnung der Therapiekosten bei Jugendlichen unter 12 Jahren werden die empfohlenen Dosierungen gemäß europäischer Leitlinie¹⁶ berücksichtigt. Demnach beträgt die empfohlene tägliche Dosis für die Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten unter 12 Jahren 1 mg Budesonid.

Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Für PPI besteht keine Zulassung zur Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit EoE. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung von PPI zur Behandlung der EoE legt der G-BA die evidenzbasierten Empfehlungen der europäischen²⁰ sowie der deutschen Leitlinie²¹ zugrunde, aus denen sich Dosierungsangaben für den Einsatz von Omeprazol und Esomeprazol ableiten lassen^{25, 26, 27, 28, 29}.

Omeprazol und Esomeprazol sind die beiden Protonenpumpeninhibitoren, die in einer entsprechend altersgerechten Darreichungsform zur Verfügung stehen.

Grundsätzlich werden für die Kostendarstellung als Dauertherapie die Empfehlungen bezüglich einer remissionserhaltenden Therapie zugrunde gelegt, die sich auf die einmal tägliche Gabe von PPI als Standarddosierungen beziehen und i.d.R. unter der Dosierung einer Induktionstherapie liegen.

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommen

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Kind/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Kind/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dupilumab	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage bis 1 x alle 14 Tage	26,1 – 52,1	1,0	26,1 – 52,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren (PPI)				
Budesonid	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1,0	365,0
Esomeprazol	kontinuierlich,	365,0	1,0	365,0

¹⁶ Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5(3):335-358; Supplementary Material: table 6; <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1177%2F2050640616689525&file=ueg2b-f00698-sup-0001.pdf> [Zugriff am 04.04.2025]

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Kind/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Kind/Jahr
	1 x täglich			
Omeprazol	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1,0	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Kind/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Kind/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab	Kinder ab 15 kg bis unter 30 kg Körpergewicht				
	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
	Kinder ab 40 kg bis unter 30 kg Körpergewicht				
	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	52,1	52,1 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und Protonenpumpen-inhibitoren (PPI)					
Budesonid	0,5 mg	1 mg	2 x 0,5 mg	365,0	730 x 0,5 mg
Esomeprazol (GMR 10 mg)	Kinder ab 1 Jahr (15 kg Körpergewicht) bis unter 6 Jahren				
	1 mg/kg 15 mg – 20,8 mg	15 mg = 22,5 ml 20,0 mg = 30 ml	2 x 10 mg	365,0	730 x 10 mg
Esomeprazol (TMR 20 mg)	Kinder ab 1 Jahr (15 kg Körpergewicht) bis unter 6 Jahren				
	1 mg/kg 20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
Esomeprazol (TMR 40 mg)	Kinder bis 11 Jahren				
	1 mg/kg 40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365,0	365 x 40 mg
Omeprazol (PSE Suspension 2 mg/ml)	Kinder ab 1 Jahr (15 kg Körpergewicht) bis unter 6 Jahren				
	1 mg/kg 15 mg – 20,8 mg	15 mg – 20,8 mg	1 x 7,5 ml = 15 mg – 1 x 10,4 ml = 20,8 mg	365,0	2737,5 ml = 365 x 7,5 ml – 3796 ml = 365 x 10,4 ml
Omeprazol (TMR 20 mg)	Kinder ab 1 Jahr (15 kg Körpergewicht) bis unter 6 Jahren				
	1 mg/kg 20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365 x 20 mg
Omeprazol (TMR 40 mg)	Kinder bis 11 Jahren				
	1 mg/kg	40 mg	1 x 40 mg	365,0	365 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Kind/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Kind/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	40 mg				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dupilumab 200 mg	6 ILO	3 908,39 €	1,77 €	219,92 €	3 686,70 €
Dupilumab 300 mg	6 ILO	3 908,39 €	1,77 €	219,92 €	3 686,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Budesonid 0,5 mg	100 SMT	406,90 €	1,77 €	21,90 €	383,23 €
Esomeprazol 10 mg	28 GMR	53,45 €	1,77 €	2,33 €	49,35 €
Esomeprazol 20 mg ¹⁷	90 TMR	19,67 €	1,77 €	0,66 €	17,24 €
Esomeprazol 40 mg ¹⁷	90 TMR	23,81 €	1,77 €	0,99 €	21,05 €
Omeprazol 2 mg	75 PSE	119,99 €	1,77 €	5,16 €	113,06 €
Omeprazol 20 mg ¹⁷	100 TMR	22,22 €	1,77 €	0,86 €	19,59 €
Omeprazol 40 mg ¹⁷	100 TMR	26,47 €	1,77 €	1,20 €	23,50 €
Abkürzungen: GMR = magensaftresistentes Granulat; ILO = Injektionslösung; PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; SMT = Schmelztablette; TMR = magensaftresistente Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen)

¹⁷ Festbetrag

anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher

beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten

Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren 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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Dupilumab (Dupixent); Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: November 2024.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. Oktober 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. November 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dupilumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. November 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dupilumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Februar 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. März 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 7. April 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Mai 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. April 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2025 30. April 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Mai 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Mai 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Ösophagitis, ≥ 1 Jahr bis < 12 Jahre)

Vom 15. Mai 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Mai 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. April 2025 (BAnz AT 30.05.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Dupilumab gemäß dem Beschluss vom 6. Februar 2025 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Dupilumab

Beschluss vom: 15. Mai 2025

In Kraft getreten am: 15. Mai 2025

BAnz AT 12.06.2025 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. November 2024):

Dupilumab ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Mai 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und Protonenpumpen-inhibitoren (PPI)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren 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

circa 530 bis 590 Kinder.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dupixent (Wirkstoff: Dupilumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. April 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dupilumab sollte durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit EoE erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten / Kind
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab	16 037,15 € – 32 012,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Budesonid	2 797,58 €
Esomeprazol ¹	69,92 € – 1 286,63 €
Esomeprazol GMR ≥ 1 Jahr (mind. 15 kg) bis < 6 Jahre	1 286,63 €
Esomeprazol TMR < 6 Jahre	69,92 €
Esomeprazol TMR ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre	85,37 €
Omeprazol ¹	71,50 € – 5 722,34 €
Omeprazol PSE 1 Jahr (mind. 15 kg) < 6 Jahre	4 126,69 € – 5 722,34 €
Omeprazol TMR < 6 Jahre	71,50 €
Omeprazol TMR ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre	71,50 € – 85,78 €
Abkürzungen: GMR = magensaftresistentes Granulat PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen TMR = magensaftresistente Tabletten	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. April 2025)

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren 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

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des

¹ Exemplarisch für die Wirkstoffklasse der Protonenpumpeninhibitoren werden Esomeprazol und Omeprazol dargestellt.

ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Mai 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof: Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 12.06.2025 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. November 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Dupilumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. März 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Ösophagitis, ≥ 1 Jahr bis < 12 Jahre) -



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dupilumab (Neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Ösophagitis, ≥ 1 Jahr bis < 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Dupilumab
- **Handelsname:** Dupixent
- **Therapeutisches Gebiet:** Eosinophile Ösophagitis (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.03.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.03.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-12-01-D-1122)

Modul 1

(PDF 414,29 kB)

Modul 2

(PDF 367,82 kB)

Modul 3

(PDF 1,10 MB)

Modul 4

(PDF 2,75 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,16 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1153/>

03.03.2025 - Seite 1 von 4

Eosinophile Ösophagitis (EoE)

Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis (EoE), die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen, oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dupilumab:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Stand der Information: September 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.03.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 724,62 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 243,60 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.03.2025
 - Mündliche Anhörung: 07.04.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.03.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Dupilumab - 2024-12-01-D-1122*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.04.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.03.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.01.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.04.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.04.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.08.2024 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. April 2025 um 10:46 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Dupilumab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	21.03.2025
AstraZeneca GmbH	21.03.2025
Dr. Falk Pharma GmbH	21.03.2025
Prof. Dr. Madisch, Hannover	23.03.2025
Prof. Dr. med. André Hörning, PD Dr. med. Anjona Schmidt-Choudhury für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)	24.03.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.03.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Fr. Kretschmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frl. Dr. Nischan	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Zietze	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Hagner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AstraZeneca GmbH						
Fr. Terzieva	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Schipper	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Falk Pharma GmbH						
Hr. Erschig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frl. Dr. Handke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Madisch						
Prof. Dr. Madisch	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. André Hörning, PD Dr. med. Anjona Schmidt-Choudhury für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)						
Hr. Prof. Dr. Hörning	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein
Fr. PD Dr. Schmidt-Chouhury	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						

Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
---------------	----	------	------	------	------	------

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	21.03.2025
Stellungnahme zu	Dupilumab (Dupixent®) im Anwendungsgebiet „Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.“ Vorgangsnummer: 2024-12-01-D-1122 IQWiG-Bericht Nr. 1941, Projekt A24 117, Version 1.0 vom 26.02.2025
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Am 28. November 2024 hat die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (im Folgenden Sanofi) für den Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet [1, 2]:</p> <p><i>„Dupixent ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.“</i></p> <p>Das Verfahren startete am 01. Dezember 2024. Basierend auf den Ergebnissen der Studie EE-1877 (Teil A und B) hat Sanofi im Dossier einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Dupilumab gegenüber der vom G-BA im Beratungsgespräch am 13. Oktober 2023 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren“ (Beratungsanforderung 2023-B-210) für die gesamte Zielpopulation abgeleitet [3].</p> <p>In der am 03. März 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung A24-117 kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die vorliegenden Daten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zVT geeignet sind. Grund für diese Einschätzung ist insbesondere die Studiendauer der pädiatrischen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie EE-1877 Teil A von 16 Wochen. In Folge sieht das IQWiG den Zusatznutzen für Dupilumab als nicht belegt.</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme befasst sich im allgemeinen Teil mit der Studiendauer der Studie EE-1877 und den Besonderheiten pädiatrischer Zulassungserweiterungen, die als besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe gelten. Im 2. Teil nimmt Sanofi zu folgenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Spezifische Aspekte zur Umsetzung der zVT in der Studie EE-18772. Anteil an zulassungskonform behandelten Patienten in der Studie EE-18773. Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation4. Kosten der zVT für die GKV - PPI	
<p>Studiendauer</p> <p>Die pivotale Studie EE-1877 wurde vom IQWiG nicht in der Nutzenbewertung herangezogen, da die Studiendauer mit 16 Wochen in der vorliegenden Indikation der EoE, einer chronischen Erkrankung, zu kurz sei. Gemäß formaler Anforderung des G-BA beträgt die Studiendauer bei einer chronischen Erkrankung 24 Wochen. Diese Forderung basiert jedoch primär auf Studien in Indikationen bei Erwachsenen. Hier werden nicht die besonderen Anforderungen an pädiatrische Studien berücksichtigt.</p> <p>Sanofi teilt in diesem Fall die Meinung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), dass es sich bei Kindern um eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe handelt, bei denen klinische</p>	<p><u>Vorgelegte Studie EE-1877</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren wurde die Studie EE-1877 vorgelegt. Die Studie besteht aus drei Teilen. Im Studienteil A wurde ein randomisierter, doppelblinder Vergleich von Dupilumab gegenüber Placebo durchgeführt. Die Behandlungsdauer im Studienteil A betrug 16 Wochen. In den Studienteilen B und C erfolgte jeweils eine Verlängerungsphase, in der alle Kinder mit Dupilumab behandelt wurden. Es wurden Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen untersucht.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studien nur auf das Nötigste zu beschränken sind [4]. Dafür wird ein geplantes Entwicklungsprogramm in Form eines pädiatrischen Prüfkonzepts (PIP) im Detail beschrieben und anschließend bei der EMA eingereicht. Der PIP wird gründlich durch den Pädiatrieausschuss (PDCO) noch vor Einreichung des Zulassungsantrages für Erwachsene geprüft und nur wenn der PDCO diesen als angemessen und ethisch vertretbar erachtet, genehmigt. Der genehmigte PIP sieht für Dupilumab im Anwendungsgebiet der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren eine Studie mit 16-wöchiger kontrollierter Behandlungsphase (Teil A), einer 36-wöchigen verlängerten unkontrollierten Behandlungsphase (Teil B) sowie einer 108-wöchigen offenen Erweiterung mit Nachbeobachtung (Teil C) vor [5].</p> <p>Darüber hinaus spricht auch die deutsche S2k-Leitlinie davon, dass bei Beginn einer EoE-Therapie nach 8 bis 12 Wochen das Ansprechen, d. h. die histologische Remission, untersucht und die Therapie reevaluiert werden soll [6]. Dieser Zeitraum wurde durch den Teil A der Studie EE-1877 abgedeckt. Dies ist besonders bei sehr kleinen Kindern wichtig, da hier mögliche anhaltende Schwierigkeiten bei der Ernährung und Nährstoffzufuhr schnell zu Unterernährung und Gedeihstörungen führen können. Aus diesem Grund sollte nicht an dem Maßstab einer 24-Wochen-Studiendauer analog zu dem Verfahren der erwachsenen EoE-Population festgehalten werden.</p> <p>Die Besonderheit von pädiatrischen Indikationen, unter die auch die Studiendauer fällt, sowie die Besonderheiten der EoE als Erkrankung, sollten auch in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden, weshalb</p>	<p>Bezüglich der Studiendauer wird angemerkt, dass eine vergleichende Behandlungsdauer von 16 Wochen allein nicht ausreichend ist, um langfristige Effekte von Dupilumab auf die Behandlung der EoE bei Kindern beurteilen zu können. Aufgrund des chronischen-entzündlichen Verlaufs der Erkrankung sind Kinder mit EoE auf eine Dauertherapie angewiesen. Somit lassen sich auf Basis der vorgelegten Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach Einschätzung von Sanofi eine 16-wöchige randomisierte, kontrollierte Studie, welche durch das PDCO der EMA genehmigt wurde, ausreichend ist, um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Anwendungsgebiet zu bewerten. Hinzu kommt, dass das gute Sicherheitsprofil von Dupilumab in der Zielpopulation aus anderen pädiatrischen Indikationen bekannt ist [7, 8].</p> <p>Demnach lässt sich aus Sicht von Sanofi anhand der vorgelegten Studiendaten von Teil A und Teil B der Studie EE-1877 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für das vorliegende Anwendungsgebiet ableiten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I S. 15 ff.	<p>Umsetzung der zVT in der Studie EE-1877</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die vom G-BA im Beratungsgespräch am 13. Oktober 2023 festgelegte zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren“ in der Studie EE-1877 nicht umgesetzt sei, da nicht alle Patienten im Kontrollarm sowohl mit topischen Corticosteroiden (TCS) oder Protonenpumpeninhibitoren (PPI) vorbehandelt gewesen sind [9]. Dies sei auch nicht über die Notfalltherapie abgedeckt. Darüber hinaus merkt das IQWiG an, dass eine bestehende Therapie mit PPI und/oder Eliminationsdiäten während des Studienzeitraums unverändert fortgeführt werden mussten, eine Re-Evaluierung nach 8 bis 12 Wochen jedoch nicht vorgesehen war, was nicht der Leitlinie entspricht.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren“ in der Studie EE-1877 durch die Vortherapien, Begleittherapien und mögliche Notfalltherapien umgesetzt.</p>	<p><u>Vergleichstherapie und Eignung für die frühe Nutzenbewertung</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und PPI bestimmt.</p> <p>Im Teil A der Studie EE-1877 wurden die eingeschlossenen Kinder entweder mit Dupilumab oder mit Placebo behandelt. Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE war nur mit Einschränkungen möglich. TCS und damit auch Budesonid, das als Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt ist, waren in den letzten 8 Wochen vor Studienbeginn und während der gesamten Studiendauer nicht erlaubt. Lediglich in Ausnahmefällen im Rahmen einer Notfalltherapie konnte eine Therapie mit TCS eingeleitet werden. Zwar hatten in der Vergangenheit 62 % der Kinder im Vergleichsarm Budesonid erhalten, jedoch betrug der Anteil an Kindern, die gegenüber TCS inadäquat angesprochen hatten bzw. eine Intoleranz oder Kontraindikation hatten, nur 44 %. Damit waren für mehr als die Hälfte der Studienpopulation diese Kriterien nicht erfüllt, so dass</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vor Studienbeginn mussten die Patienten für mindestens 8 Wochen mit PPI behandelt worden sein [6]. Gemäß Einschlusskriterien der Studie EE-1877 musste die ösophageale intraepitheliale Eosinophilenzahl (EOS) trotz vorhergehender PPI-Therapie bei ≥ 15 eos/hpf liegen. Um dies festzustellen, wurde die EOS nach der mindestens 8-wöchigen PPI-Therapie erneut untersucht und die PPI-Therapie demnach gemäß S2k-Leitlinie reevaluiert. Im Rahmen der Studie wurden die Patienten mit ≥ 15 eos/hpf als PPI-Therapieversager gewertet. Aus diesem Grund kamen sie nicht für eine erneute Behandlung mit PPI infrage. Auch die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt bei persistierender histologischer Aktivität nach der Induktionstherapie einen Therapiewechsel auf bisher noch nicht angewandte konventionelle Therapien. In einigen Fällen wurde die Weiterbehandlung von ärztlicher Seite aus als nützlich angesehen, da ggf. ein Teilansprechen vorlag. Aus diesem Grund wurde bei einem Teil der Kinder die PPI-Therapie unverändert während der Studie fortgeführt.</p> <p>Neben den PPI sind TCS, welche bei Kindern besonders bei Vorliegen von Strikturen, aber auch bei einer EoE ohne Strikturen eingesetzt werden, Bestandteil der zVT [6]. Nahezu 80 % der Patienten im Placeboarm hatten zu Baseline bereits eine TCS-Therapie erhalten,</p>	<p>für einen beträchtlichen Anteil der Kinder im Placebo-Arm die Anwendung von Budesonid zumindest infrage gekommen wäre.</p> <p>Auch die Therapie mit PPI, die ebenfalls als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, war eingeschränkt. Denn nur wenige Kinder konnten in der Studie mit PPI behandelt werden, sofern sie sich für eine Weiterbehandlung mit PPI entschieden hatten und ihre aus der Screeningphase vorbestehende PPI-Therapie weiterhin unverändert fortführten. Laut Studienprotokoll war nicht erlaubt, dass die Dosis der PPI-Therapie während der Studie angepasst oder eine PPI-Therapie neu begonnen bzw. beendet wurde. Demzufolge führten nur 32 % der Kinder im Vergleichsarm unter Placebo ihre PPI-Therapie ohne weitere Anpassung fort; die übrigen 68 % erhielten nur Placebo und damit keine weitere medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE.</p> <p>In der Gesamtschau wird festgestellt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EE-1877 nicht umgesetzt ist. Eine Therapie mit Budesonid wurde bei keinem der Kinder im Vergleichsarm durchgeführt. Die Behandlung mit PPI war nur eingeschränkt möglich. Laut Leitlinien werden neben Budesonid auch PPI als Hochdosistherapie empfohlen. Nach 8 bis 12 Wochen</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wobei 19 von 27 Kindern nach weniger als 3 Monaten ein Rezidiv erlitten. Darüber hinaus hat die Mehrheit der Patienten auf eine vorherige TCS-Therapie inadäquat angesprochen oder eine Intoleranz oder Kontraindikation aufgewiesen. Somit wurde nicht nur die Hälfte der eingeschlossenen Patienten schon vor Studienbeginn mit TCS ohne ausreichende Wirkung behandelt, sondern es wurden auch Kinder in die Studie aufgenommen, die bereits vor Studienbeginn auf TCS rezidierten. Darüber hinaus standen allen Patienten im Rahmen der Notfalltherapie, z. B. bei Auftreten unerträglicher Schmerzen, TCS zur Verfügung, die von keinem Patienten in Anspruch genommen wurde. Auch die Ärzte waren dazu aufgefordert, bei Bedarf und Notwendigkeit die Notfallmedikation einzusetzen, was bei keinem Patienten geschehen ist. Aus Sicht von Sanofi unterstützt die Nichtinanspruchnahme der Notfalltherapie, dass die Patienten im Vergleichsarm bestmöglich therapiert waren.</p> <p>Eliminationsdiäten gelten sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen als eine gute Methode zur klinischen und histologischen Remissionsinduktion [6, 10]. Das Einstellen der Diät sollte besonders bei Kindern initial von einem Ernährungsberater begleitet und die Eltern geschult werden. Die Kinder, bei denen auch während der Studie die Eliminationsdiät fortgeführt wurde, mussten diese vor Beginn der</p>	<p>sollte die Wirksamkeit wieder evaluiert werden und bei Nicht-Ansprechen die Therapie gewechselt werden. Demnach sollte bei Kindern, die als Primärtherapie PPI erhalten und damit keine ausreichende klinisch-histologische Remission erreicht haben, auf eine Therapie mit Budesonid umgestellt werden. In bestimmten Fällen kann ggf. eine Kombinationstherapie angezeigt sein. Folglich ist eine Fortsetzung einer unzureichenden Therapie nicht im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen. Insgesamt wird das Vorgehen in der Studie, dass Budesonid nicht regelhaft für alle Kinder zur Verfügung stand und die Tatsache, dass eine Therapie mit PPI nur eingeschränkt möglich war und keine Anpassungen erlaubt waren, als nicht sachgerecht erachtet. Somit erhielten die Kinder im Vergleichsarm keine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie schon mindestens 6 Wochen durchgeführt haben und waren demnach stabil auf die Diät eingestellt. Aus ärztlicher Sicht sprach in diesen Fällen nichts gegen das Fortführen der Diät. Diäten werden in der EoE-Therapie gegebenenfalls auch in Kombination mit anderen Therapien wie PPI und TCS eingesetzt und es konnte gezeigt werden, dass Diäten in einigen Fällen in Kombination eine bessere Wirkung zeigten [11-13]. Aus diesem Grund war es aus Sicht von Sanofi angebracht, die Eliminationsdiäten auch während der Studie unverändert fortzuführen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren“ in der Studie EE-1877 aufgrund der Vor-, Begleit- und Notfalltherapien adäquat umgesetzt.</p>	<p><u>Fazit Studie EE-1877</u></p> <p>Zusammenfassend ist die Studie EE-1877 für die Bewertung des Zusatznutzens von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer individualisierten Therapie unter Auswahl von Budesonid und PPI, nicht geeignet. Es wird festgestellt, dass die Therapie im Vergleichsarm unzureichend war. Zum einen war die regelhafte Anwendung von Budesonid nicht möglich. Zum anderen war die Therapie mit PPI nur mit Einschränkungen erlaubt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde somit nicht umgesetzt. Ein Zusatznutzen ist entsprechend nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teil I S. 17	<p>Anteil an zulassungskonform behandelten Patienten in der Studie EE-1877</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass ein hoher Anteil an nicht zulassungskonform behandelten Kindern in der Studie EE-1877 vorliegen würde, da die Studie Kinder ab 5 kg einschließt, Dupilumab im Anwendungsgebiet jedoch erst für Kinder ab einem Körpergewicht von 15 kg zugelassen ist. Außerdem seien die Kinder mit einem Körpergewicht ab 40 kg unterdosiert [9].</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Für die Studie EE-1877 wurden insgesamt 37 Kinder in den relevanten „higher exposure“ Dupilumab-Arm eingeschlossen. Von diesen Kindern hatten 19 ein Körpergewicht zwischen 15 und 30 kg, 9 Kinder wogen zwischen 30 und 40 kg und 4 Kinder hatten ein Körpergewicht von über 40 kg. Es wurden dementsprechend insgesamt 28 der 37 Kinder zulassungskonform behandelt, was einem Anteil von 75,7 % entspricht. Sanofi ist der Ansicht, dass die Mehrheit der Patienten zulassungskonform behandelt wurde. Patienten über 40 kg wurden zwar nicht gemäß Zulassung in der</p>	<p>Des Weiteren ist anzumerken, dass hinsichtlich der Anwendung von Dupilumab die Behandlung in der für die Nutzenbewertung relevanten Population im höher dosierten Dupilumab-Arm teilweise nicht adäquat war, da ein potenziell relevanter Anteil an Kindern nicht gemäß den Angaben der Fachinformation und damit nicht zulassungskonform behandelt wurde.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Dupixent mit dem Wirkstoff Dupilumab in einem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studie EE-1877 vor. Im Teil A der Studie wurde Dupilumab gegenüber Placebo über einen</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie behandelt, entsprechen aber nur einem kleinen Anteil der eingeschlossenen Studienpopulation (10,8 %).</p> <p>Da es sich bei Kindern um eine besonders schutzbedürftige Bevölkerungsgruppe handelt, sollen klinische Studien nur auf das Nötigste beschränkt werden. Um die Kinder vor unnötiger Belastung zu schützen, wurden nicht mehrere Studien, die sich auf unterschiedliche Ziele wie bspw. auch den Dosisfindungsprozess fokussieren, durchgeführt. Stattdessen wurde dies auch anhand der im PIP enthaltenen und durch die EMA genehmigten Zulassungsstudie EE-1877, welche primär die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab untersucht hat, geprüft [5]. Aus diesem Grund wurden alle Gewichtsklassen, in die Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren fallen können, abgedeckt und anhand der zwei Dupilumab Dosierungsregime („higher exposure“ und „lower exposure“) untersucht. Im Zulassungsprozess hat sich gezeigt, dass die untersuchten Dosierungen von Dupilumab bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 15 kg für die Behandlung der EoE nicht adäquat sind, weshalb daraufhin das Anwendungsgebiet auf Kinder ab einem Körpergewicht von 15 kg eingeschränkt wurde. Aus diesem Grund war es wichtig, Kinder dieser Gewichtsklasse in die Zulassungsstudie einzuschließen, um einschätzen zu können, ob sie sich für die</p>	<p>Zeitraum von 16 Wochen bei Kindern verglichen, die zuvor unzureichend auf PPI angesprochen hatten. In der Gesamtschau wird festgestellt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EE-1877 nicht umgesetzt wurde. Eine Therapie mit Budenosid wurde bei keinem der Kinder im Vergleichsarm durchgeführt. Die Behandlung mit PPI war nur eingeschränkt möglich. Das Vorgehen in der Studie entspricht somit nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Darüber hinaus ist die vergleichende Behandlungsdauer von 16 Wochen allein nicht ausreichend, um langfristige Effekte von Dupilumab auf die Behandlung der EoE bei Kindern beurteilen zu können. Des Weiteren wurde ein potenziell relevanter Anteil an Kindern nicht gemäß den Angaben der Fachinformation und damit nicht zulassungskonform behandelt.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung mit Dupilumab eignen. So konnte die Belastung der Teilnahme an einer klinischen Studie auf eine Studie beschränkt und damit so gering wie möglich gehalten werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Da die Mehrheit der Kinder (75,7 %) zulassungskonform behandelt wurde eignet sich die Studie EE-1877 dennoch, um anhand ihrer Patientenpopulation einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen abzuleiten. Nur ein Teil der Kinder in der Studie EE-1877 wurde nicht zulassungskonform behandelt, was u.a. damit zusammenhängt, dass die Zulassungsstudie auch zur Dosisfindung verwendet wurde, um die Belastung der Kinder durch klinische Studien auf eine Studie zu beschränken und so gering zu halten.</p>	
Teil II S. 9 f.	<p>Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass in der Herleitung der Zielpopulation methodische Schwächen vorlägen und die angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet sei [9].</p> <p>1. Die Berechnung des Anteils von Kindern ab 15 kg beruht auf den KiGGS-Daten des Robert Koch-Instituts und bezieht sich auf das</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Perzentil, das knapp unter einem Körpergewicht von 15 kg liegt, weshalb die Anzahl der Kinder überschätzt sei.</p> <p>2. Die angegebene Prävalenz der EoE beruht auf einer systematischen Übersichtsarbeit von Hahn et al., deren eingeschlossene Studien nicht alle die neusten Diagnosekriterien berücksichtigen und aufgrund heterogener Zahlen mit Unsicherheiten belastet sei.</p> <p>3. Darüber hinaus merkt das IQWiG an, dass auch Patienten, die auf eine (1) der konventionellen Therapien nicht angesprochen haben, nicht in die Berechnung eingeflossen seien, obwohl diese Patientengruppe nach Auffassung des IQWiG Teil des Anwendungsgebiets sei.</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>1. Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg</p> <p>Die Berechnung des Anteils der Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg beruht auf den Daten der KiGGS-Studie, welche vom Robert Koch-Institut zur Untersuchung der Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland durchgeführt wurde [14]. Da diese keine genaue Aufteilung nach Gewichtsklassen pro Lebensjahr enthalten,</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jedoch Gewichtsperzentile pro Altersjahr, wurden diese zur Ermittlung des Anteils an Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg pro Altersjahr herangezogen. Da kein Perzentil ein Körpergewicht von genau 15 kg enthält, wurden jene Perzentile gewählt, die knapp unter 15 kg liegen. So konnte gewährleistet werden, dass alle Kinder, die tatsächlich Teil der Patientenpopulation sind, mit in die Berechnung eingeschlossen wurde. Dies wurde nur für Kinder unter 5 Jahren angewandt, da gemäß der KiGGS-Daten alle Kinder ab 5 Jahren ein Körpergewicht von mindestens 15 kg aufweisen. Dies führte dazu, dass 2-jährige Kinder ab einem Körpergewicht von 14,3 kg, 3-jährige Kinder ab 14,7 kg und 4-jährige ab 14,5 kg in die Berechnung eingeschlossen wurden. Sanofi teilt die Ansicht des IQWiG, dass dies zu einer Überschätzung der Patientenpopulation in diesem Berechnungsschritt führt. Diese ist aus Sicht von Sanofi jedoch als sehr gering einzuschätzen, da nur ein geringer Anteil der Kinder aus der Patientenpopulation (2 bis 4 Jahre alt) überschätzt wurde. Darüber hinaus weicht das einbezogene Gewicht nur gering (0,7 bis 0,3 kg) von dem Mindestkörpergewicht von 15 kg ab, wodurch nur ein kleiner Teil von Kindern, welche unter dem Mindestkörpergewicht liegen, mit in die Berechnung eingeschlossen wurden.</p>	

Vorgeschlagene Änderung:

Da keine genauen Angaben zum Anteil an Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg vorliegen, wurde der Anteil der Kinder anhand der KiGGS-Daten pro Lebensjahr geschätzt. Um alle Kinder einzuschließen, wurde hier jenes Perzentil gewählt, das auch Kinder einschließt, welche knapp unter 15 kg wiegen. Dies stellt aus Sicht von Sanofi ein valides und nachvollziehbares Vorgehen dar. Zwar ist dieses Vorgehen mit Unsicherheiten behaftet, jedoch kommt es nur zu einer geringen Überschätzung der Patientenpopulation in diesem Schritt.

2. Prävalenz der EoE

Die Verfügbarkeit verlässlicher Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der EoE ist besonders für Kinder limitiert. Spezifische Angaben zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der EoE bei Kindern in Deutschland liegen nicht vor. Daher ist die Abschätzung der prävalenten EoE-Patienten für die vorliegende Fragestellung generell mit Unsicherheiten behaftet. Im Nutzendossier erfolgte eine annähernde Abschätzung durch möglichst valide und aktuelle Quellen zur Epidemiologie der EoE. Die systematische Übersichtsarbeit von Hahn et al. aus dem Jahr 2023 stellt dabei die geeignetste identifizierte Quelle zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz dar [15]. Bei der Übersichtsarbeit von Hahn et al. handelt es sich um die neuste Quelle und aktualisiert damit die Übersichtsarbeit von Navarro et al., welche sowohl in der deutschen S2k-Leitlinie als auch in dem Nutzenbewertungsverfahren von Dupilumab zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE herangezogen wurde [6, 16, 17].

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche konnten von Hahn et al. mehrere Studien identifiziert werden, die meta-analytisch zusammengefasst wurden [15]. Es wurden insgesamt 20 Studien aus Nordamerika (5), Europa (11), Südamerika sowie Ozeanien und Asien (4) für die Berechnung der Prävalenz der EoE eingeschlossen, von denen 10 Studien spezifische Angaben zu Kindern enthielten. Da europäische Studien eingeschlossen wurden, ist eine Übertragung der Ergebnisse der Meta-Analyse näherungsweise auf den deutschen Versorgungskontext möglich, auch wenn die Prävalenzangaben zu Kindern aufgrund der geringen Anzahl an vorliegenden Studien heterogen und demnach mit Unsicherheiten belastet sind.</p> <p>Da keine Studien vorliegen, in denen die Prävalenz und Inzidenz der EoE bei Kindern von 1 bis 11 Jahren untersucht wird, stellen die Daten zur Prävalenz und Inzidenz von Kindern unter 18 Jahren die bestverfügbare Evidenz dar.</p> <p>Die unterschiedlichen Krankheitsdefinitionen von EoE ergeben sich aus den unterschiedlichen Erhebungszeiträumen der eingeschlossenen Studien. Die Definition von EoE hat sich im Laufe der letzten Jahre verändert und unterliegt aufgrund von neuen medizinischen Erkenntnissen zur Erkrankung weiterhin einem ständigen Wandel, sodass eine einheitliche und</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>standardmäßig angewandte Definition über alle in der Meta-Analyse eingeschlossenen Studien nicht vorliegt. Nichtsdestotrotz bietet die Übersichtsarbeit von Hahn et al. durch die Berücksichtigung der im Jahr 2017 aktualisierten Diagnosekriterien der EoE die robustesten und validesten Daten zur Prävalenz und Inzidenz der EoE bei Kindern und wurde daher als hinreichende Evidenz für das Nutzendossier herangezogen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die systematische Übersichtsarbeit von Hahn et al. ist zwar mit Unsicherheiten verbunden, stellt jedoch die valideste und derzeit aktuelle Quelle zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz von EoE bei Kindern dar. Die im Nutzendossier angegebene Größe der Zielpopulation gibt daher die bestmögliche Annäherung der prävalenten EoE-Patienten im Alter von 1 bis 11 Jahren in Deutschland an.</p> <p>3. Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten, die sowohl auf PPI als auch auf TCS unzureichend angesprochen haben</p> <p>Die im Nutzendossier dargestellte Herleitung der Zielpopulation sowie die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>spiegeln das zugelassene Anwendungsgebiet von Dupilumab nach Auffassung von Sanofi vollumfänglich wider.</p> <p>Hinsichtlich der Auslegung der Indikationsformulierung in der deutschsprachigen Fachinformation, dass Dupixent® bei Patienten zur Anwendung kommen soll, die auf 1 konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben [1, 2], verweist Sanofi auf den englischen Verfahrenstext sowie auf den EPAR [18]. Der englische Wortlaut des in der EU zugelassenen Anwendungsgebiets (<i>„Dupixent is indicated for the treatment of eosinophilic esophagitis in [...] and children aged 1 year and older, weighing at least 15 kg, who are inadequately controlled by, are intolerant to, or who are not candidates for conventional medicinal therapy“</i> [18]) bestätigt die Auffassung von Sanofi, da hier PPI und TCS als konventionelle medikamentöse Therapien umfasst sein können.</p> <p>Des Weiteren bestätigt auch der Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Human Medicinal Products, CHMP</i>) der EMA in seinem Bewertungsbericht für Dupilumab, dass die konventionelle medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE typischerweise PPI und Kortikosteroide (SCS oder TCS) umfasst (<i>„current treatment paradigms for both adults and pediatric patients with EoE consists of food elimination diets,</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>use of STCs (swallowed topical corticosteroids), and high-dose (Proton pump inhibitor) PPI therapy.“) [18].</i> Die Vortherapie der Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab ist somit nicht auf eine konkrete Behandlung mit nur einer Wirkstoffklasse (PPI, TCS) oder gar auf einen individuellen Wirkstoff einzuschränken. Hinzu kommt, dass sowohl die deutsche S2k-Leitlinie als auch internationale Leitlinien ähnlich wie bei Erwachsenen auch bei Kindern eine Remissionsinduktion der EoE mittels PPI, TCS und Eliminationsdiäten empfehlen [6, 10, 19]. Sollte nach initialer Induktionstherapie mit diesen Therapieoptionen keine klinisch-histologische Remission einsetzen und eine histologische Aktivität der Erkrankung weiterhin bestehen, wird ein patientenindividueller Therapiewechsel empfohlen. Eine Kombination der Therapien, bspw. PPI in Kombination mit Diäten, sollte zur Behandlung dieser Patienten ebenfalls in Betracht gezogen werden. Zwar werden keine spezifischen Angaben für die Therapie von Kindern gemacht, für Erwachsene kommt jedoch erst, wenn auch der Therapiewechsel nicht zu einer histologischen Remission führt, die Anwendung von Biologika wie Dupilumab in Betracht. Auch das IQWiG erwähnt in seiner Nutzenbewertung, dass TCS und PPI gemäß S2k-Leitlinie</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter konventioneller medikamentöser Therapie gefasst werden [9].</p> <p>Spezifische epidemiologische Angaben für Patienten, die die konventionelle medikamentöse Therapie nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, liegen nicht vor. Außer Überempfindlichkeiten gegen den jeweiligen Wirkstoff bzw. gleichzeitiger Anwendung von Nelfinavir mit PPI liegen keine Kontraindikationen aus den Fachinformationen von TCS oder PPI vor [20-23]. Der Anteil der Patienten, die eine Behandlung mit TCS oder PPI nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt, wird daher als vernachlässigbar gering angenommen.</p> <p>Spezifische Datenquellen, die eine Einschränkung der Zielpopulation auf Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit EoE, die mit der konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, ermöglichen, sind insgesamt limitiert. Die einzige Quelle, die Angaben zu unzureichendem Therapieansprechen sowie Anteilen an Therapiefolgen macht, ist die Publikation von Oliva et al. [24]. Die Angaben von Oliva et al. beruhen auf Daten von 633 Kindern unter 18 Jahren aus Europa und Israel, welche über das European <i>Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry</i></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(pEEr) erfasst wurden und somit eine hinreichende Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gewährleisten. Ein Ziel der Studie war die Untersuchung der Ansprechraten der Kinder auf die Erstlinientherapie mit PPI, gefolgt von der Zweitlinientherapie mit TCS oder Diäten bei unzureichendem Ansprechen auf PPI. Da es nur Angaben für Kinder unter 10 Jahren sowie für die Gesamtpopulation (Kinder unter 18 Jahren) gab, wurde eine Spanne gebildet, um die Zielpopulation bestmöglich abzubilden. Die Publikation von Oliva et al. stellt dabei die valideste aktuell verfügbare Quelle zur Einschränkung der Zielpopulation von Dupilumab dar. Das IQWiG merkt zudem an, dass die Herleitung der Größe der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet ist, gibt jedoch keine geeignetere Schätzung der Zielpopulation an, so dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit 531–589 eine hinreichende Schätzung darstellt [9].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die im Dossier anhand verschiedener Publikationen berechnete Anzahl der GKV-Zielpopulation von 531–589 Patienten stellt eine plausible Schätzung dar. Die verwendeten Quellen sind mit</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Unsicherheiten behaftet, stellen jedoch die verlässlichste verfügbare Datenbasis dar.</p>	
Teil II S. 16 f.	<p>Kosten der zVT für die GKV - PPI</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>Das IQWiG zieht für die Berechnung der PPI-Kosten die in der britischen Leitlinie angegebene Dosierung von 1 mg PPI pro kg Körpergewicht pro Tag heran. Aus der Maximaldosis gemäß Fachinformationen sowie der Angabe aus der britischen Leitlinie gibt das IQWiG hier eine Dosierungsspanne von 15 bis 40 mg an [9, 10].</p> <p><u>Position von Sanofi:</u></p> <p>Da Dupilumab das bisher einzige zugelassene Arzneimittel für die Behandlung der EoE bei Kindern ist, werden die in der zVT dargestellten Arzneimittel im Behandlungsalltag Off-Label verabreicht. Daher finden sich keine genauen Angaben zu den zu verwendenden Dosierungen in den Fachinformationen und auch die deutsche S2k-Leitlinie macht keine Angaben für die Erhaltungstherapie der PPIs. Die zur Berechnung der Kosten verwendeten Dosierungen beruhen daher auf den Dosierungen von PPI, die die Patienten während der Studie EE-1877 erhalten haben.</p>	<p>Therapiekosten</p> <p>Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies wurde analog zum Nutzenbewertungsverfahren von Dupilumab im Anwendungsgebiet der Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit EoE durchgeführt und als valides Vorgehen betrachtet [16].</p> <p>Sanofi stimmt zu, dass die Berechnung der Kosten der PPI mit Unsicherheiten behaftet ist. Jedoch gibt es aufgrund der Off-Label-Anwendung von PPI keine genauen Angaben für die Dosierungen bei der Behandlung der EoE. Sanofi ist demnach der Ansicht, dass das Heranziehen der in der Studie EE-1877 verwendeten Dosierungen den Behandlungsalltag bestmöglich widerspiegelt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Sanofi Winthrop Industrie (2017): Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: November 2024 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-210.
4. European Medicines Agency (EMA) (2006): VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901>.
5. European Medicines Agency (EMA) (2021): P/0361/2021: EMA decision of 8 September 2021 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for dupilumab (Dupixent). [Zugriff: 19.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0361/2021-ema-decision-8-september-2021-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf.
6. Madisch A, Koop H, Miehlke S, Leers J, Lorenz P, Lynen Jansen P, et al. (2023): S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). AWMF. [Zugriff: 19.03.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-013l_S2k_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile_Oesophagitis_2023-09.pdf.
7. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, Fiocchi AG, Gagnon R, Mir Id, et al. (2021): Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*; 385(24):2230-40.
8. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. (2022): Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*; 400(10356):908-19.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Dupilumab (eosinophile Ösophagitis, 1 bis 11 Jahre) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8171/2024-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dupilumab_D-1122.pdf.
10. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, et al. (2022): British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*; 71(8):1459.

11. De Vlieger L, Smolders L, Nuyttens L, Verelst S, Breynaert C, Vanuytsel T, et al. (2021): A Clinical Perspective on the Dietary Therapies for Pediatric Eosinophilic Esophagitis: The Gap Between Research and Daily Practice. *Front Immunol*; 12:677859.
12. Leung J, Sia T, Miller M, Cunningham E, Buxton C, Huang A, et al. (2022): Combination of Proton Pump Inhibitors and Food Elimination Diet for Eosinophilic Esophagitis Refractory to Monotherapy. *Gastro Hep Advances*; 1(4):596-600.
13. Reed CC, Tappata M, Eluri S, Shaheen NJ, Dellon ES (2019): Combination Therapy With Elimination Diet and Corticosteroids Is Effective for Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 17(13):2800-2.
14. Neuhauser H, Schienkiewitz A, Rosario AS, Dortschy R, Kurth B-M (2013): Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)(RKI).
15. Hahn JW, Lee K, Shin JI, Cho SH, Turner S, Shin JU, et al. (2023): Global Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis, 1976-2022: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 21(13):3270-84 e77.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Eosinophile Ösophagitis, ≥ 12 Jahre, mind. 40 kg). [Zugriff: 19.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9778/2023-09-21_AM-RL-XII_Dupilumab_D-917_TrG.pdf.
17. Navarro P, Arias A, Arias-Gonzalez 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.
18. European Medicines Agency (EMA) (2024): Dupixent: EPAR-Public Assessment Report. [Zugriff: 06.03.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-004390-ii-0081-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
19. Miehle S, Schlag C, Storr M, Arnim UV (2018): [Eosinophilic Esophagitis Update: New Guidelines of the European Study Group EUREOS]. (Eosinophile Osophagitis Update 2017: Neue Leitlinien der europäischen Studiengruppe EUREOS.). *Z Gastroenterol*; 56(2):139-50.
20. Dr. Falk Pharma Gmb H (2018): Jorveza® 0,5 mg/1 mg Schmelztabletten; Fachinformation. Stand: November 2022 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Grünenthal GmbH (2008): Nexium® 10 mg magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Beutel; Fachinformation. Stand: 2024 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Hexal AG (2010): OMEP® MUT® 10 mg magensaftresistente Tabletten; OMEP® MUT® 20 mg magensaftresistente Tabletten; OMEP® MUT® 40 mg magensaftresistente Tabletten; Fachinformation. Stand: März 2023 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

23. INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH (2023): OPPI 2 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; Fachinformation. Stand: März 2023 [Zugriff: 19.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Oliva S, Dias JA, Rea F, Malamisura M, Espinheira MC, Papadopoulou A, et al. (2022): Characterization of Eosinophilic Esophagitis From the European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (pEER) of ESPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr; 75(3):325-33.

5.2 Stellungnahme der AstraZeneca GmbH

Datum	21.März.2025
Stellungnahme zu	Dupilumab/Dupixent®
Stellungnahme von	AstraZeneca GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AstraZeneca GmbH (im Folgenden AstraZeneca genannt) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 03.03.2025 veröffentlichten Nutzenbewertung (Projekt: A24-117, IQWiG-Berichte – Nr. 1941) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Wirkstoff Dupilumab (Dupixent®) Stellung [1].</p> <p>Dupixent® ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt [2, 3].</p> <p>AstraZeneca beabsichtigt eine Indikationserweiterung eines bereits zugelassenen Produkts für die Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) und ist daher von dem Verfahren direkt betroffen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.15	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Zu Abschnitt I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool</u></p> <p><u>Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie EE-1877</u></p> <p><u>„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 Langzeitbe-handlung 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.“</u></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Dupilumab in der Indikation EoE wurde die Zulassungsstudie EE-1877 präsentiert. Die Studie bestand aus mehreren Teilen, wobei Teil A die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Behandlungsperiode der Studie darstellt. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit EoE im Vergleich zu</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studie EE-1877 vor. Im Teil A der Studie wurde Dupilumab gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 16 Wochen bei Kindern verglichen, die zuvor unzureichend auf PPI angesprochen hatten.</p> <p>Bezüglich der Studiendauer wird angemerkt, dass eine vergleichende Behandlungsdauer von 16 Wochen allein nicht ausreichend ist, um langfristige Effekte von Dupilumab auf die Behandlung der EoE bei Kindern beurteilen zu können. Aufgrund des chronischen-entzündlichen Verlaufs der Erkrankung sind Kinder mit EoE auf eine Dauertherapie angewiesen. Somit lassen sich auf Basis</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Placebo mit Hintergrundtherapie untersucht. Teil A der Studie EE-1877 dauerte 16 Wochen.</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass die randomisierte Behandlungsphase von 16 Wochen nicht ausreichend ist. Dabei handele es sich bei der eosinophilen Ösophagitis um eine chronische Erkrankung und Dupilumab sei gemäß Fachinformation für die Langzeitbehandlung bestimmt.</p> <p>Aus Sicht von AstraZeneca ist eine Nichtanerkennung einer pädiatrischen Studie, deren Design im Rahmen der Zulassung mit den zuständigen Zulassungsbehörden abgestimmt wurde, auf Grund von Studiendesignaspekten wie der Studiendauer nicht sachgerecht.</p> <p>Bei Kindern handelt es sich um eine sehr vulnerable und schutzbedürftige Patientenpopulation. Im Rahmen des pädiatrischen Prüfkonzepts (Paediatric Investigation Plan, PIP) wird das pädiatrische Studiendesign mit Experten des Pädiatrieausschusses (Paediatric Committee, PDCO) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) abgestimmt. Durch diesen Abstimmungsprozess wird sichergestellt, dass die Entwicklung von Arzneimitteln für die pädiatrische Population durch hochwertige klinische Forschung gestützt wird und dass gleichzeitig die Durchführung klinischer</p>	<p>der vorgelegten Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p>

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Prüfungen an der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe auf das minimal notwendige Maß beschränkt ist. Solche Studien liefern ausreichend Informationen, die im Rahmen der Zulassung verwendet werden. Durch die Zulassung ist sichergestellt, dass das Medikament ein positives Nutzen-/Risikoverhältnis besitzt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist es aus Sicht von AstraZeneca nicht sachgerecht, eine Studie, die mit dem PDCO der EMA im Rahmen des PIP abgestimmt wurde und somit den o. g. Kriterien entspricht, auf Basis der Studiendauer als ungeeignet für die Nutzenbewertung einzustufen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>AstraZeneca fordert, die Studie EE-1877 nicht auf Basis formaler Kriterien, die im Rahmen der pädiatrischen Zulassung abgestimmt wurden, als ungeeignet für die Nutzenbewertung zu betrachten.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im, G., Dupilumab (eosinophile Ösophagitis, 1 bis 11 Jahre) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V DOSSIERBEWERTUNG Projekt: A24-117 Version: 1.0 Stand: 26.02.2025 IQWiG-Berichte – Nr. 1941 DOI: 10.60584/A24-117. 2025.
2. Sanofi Winthrop, I., Fachinformation: Dupixent® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Dupixent® 200 mg Injektionslösung im Fertigen Stand: November 2024. 2024.
3. Sanofi Winthrop, I., Fachinformation: Dupixent® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/Dupixent® 300 mg Injektionslösung im Fertigen Stand: November 2024. 2024.

5.3 Stellungnahme der Dr. Falk Pharma GmbH

Datum	21.03.2025
Stellungnahme zu	Dupilumab / Dupixent®
Stellungnahme von	Dr. Falk Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dupilumab/Dupixent® hat eine Zulassungserweiterung erhalten für die Behandlung von Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg mit eosinophiler Ösophagitis, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG für Dupilumab in diesem Anwendungsgebiet wurde am 03.03.2025 veröffentlicht.</p> <p>Dr. Falk Pharma GmbH ist der Zulassungsinhaber des Arzneimittels Jorveza® Schmelztabletten (Budesonid). Budesonid in Form der orodispersiblen Schmelztablette wird zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen angewendet.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die genannte Indikation hat der G-BA benannt: „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren“. Dr. Falk Pharma nimmt daher als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne von § 19</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p> <p><u>Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse</u></p> <p>Insgesamt ist die belastbare Evidenz zu den medikamentösen Therapieoptionen zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) insbesondere bei Kindern limitiert. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie mit topischen Kortikosteroiden, die als wirksamste Therapie dargestellt wird, mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) als weitere medikamentöse Therapie sowie die Empfehlung zu einer Eliminationsdiät ableiten¹⁹.</p> <p>Zur Behandlung der EoE bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren sind neben Dupilumab derzeit keine Arzneimittel zugelassen. Auch der bei Erwachsenen zugelassene Wirkstoff Budesonid hat zur Anwendung bei Kindern keine Zulassung.</p> <p>Die Leitlinien^{20, 21, 22} sprechen einheitlich eine starke Empfehlung für eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden aus, sowohl bei Kindern und Jugendlichen, als auch bei Erwachsenen. Unter den topischen Kortikosteroiden liegt besonders für Budesonid die belastbarste Evidenz</p>

¹⁹ Franciosi JP et al. Medical treatment of eosinophilic esophagitis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2023(7):Cd004065. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004065.pub4>

²⁰ Lucendo AJ et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J 2017;5(3):335-358

²¹ Madisch A, Koop H, Miehle S et al. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – AWMF-Registernummer: 021–013. Z Gastroenterol 2023; 61(07): 862-933

²² Dhar A et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. Gut 2022;71(8):1459-1487

Stellungnehmer: Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des 5. Kapitels der VerFO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die Indikationserweiterung von Dupilumab teil.</p> <p>Im Folgenden nimmt Dr. Falk Pharma zur Aussage in der durch das IQWiG vorgenommenen Bewertung, dass die vergleichende Behandlungsdauer in der vorgelegten Studie mit 16 Wochen zu kurz sei, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu Dupilumab in der pädiatrischen Indikation der eosinophilen Ösophagitis beantworten zu können, Stellung.</p> <p>Grundsätzlich befürwortet Dr. Falk Pharma die Vorlage möglichst langfristiger Studiendaten bei chronischen Erkrankungen. Im vorliegenden Fall gibt es jedoch eine Besonderheit, die sich aus dem Therapiealgorithmus der eosinophilen Ösophagitis ergibt. Die aktuelle</p>	<p>im Anwendungsgebiet, einschließlich zur Behandlung der EoE bei pädiatrischen Populationen, vor^{23, 24}.</p> <p>Neben Budesonid werden in den Leitlinien zur Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten auch PPI empfohlen.^{20 - 22} Demnach kann eine Behandlung mit PPI eine Remission der aktiven EoE herbeiführen. Zur Anwendung von PPI bei EoE liegt Evidenz u. a. aus systematischen Reviews und Metaanalysen^{25, 26}, sowie aus einzelnen Studien^{27, 28, 29} vor.</p> <p>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</p>

²³ Rawla P et al. Efficacy and safety of budesonide in the treatment of eosinophilic esophagitis: updated systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Drugs R D* 2018;18(4):259-269.

²⁴ Munoz-Osores E et al. Corticosteroids for eosinophilic esophagitis in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2020;146(5)

²⁵ Lucendo AJ, et al. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016; 14: 13–22

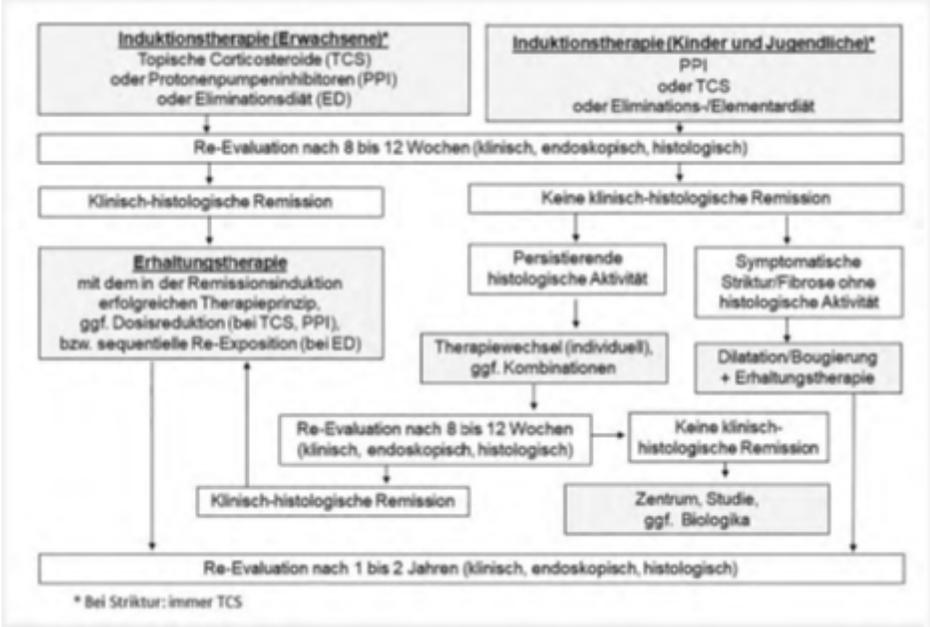
²⁶ Tomizawa Y et al. Efficacy of Pharmacologic Therapy for Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52(7):596-606

²⁷ Gutierrez-Junquera C, et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62:704–710

²⁸ Laserna-Mendieta EJ, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 798–807

²⁹ Gutiérrez-Junquera C et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Frontiers in Pediatrics* 2018: 62: 704–710

Stellungnehmer: Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)“ (Madisch et al. 2023) beschreibt das therapeutische Management in Abbildung 6 der Leitlinie.</p>  <p>The flowchart outlines the management of EoE. It starts with induction therapy for adults (TCS, PPI, or ED) and children (PPI, TCS, or ED). After 8-12 weeks, a clinical, endoscopic, and histological re-evaluation is performed. If remission is achieved, maintenance therapy is initiated. If not, further steps include individual therapy changes or dilation/bougie treatment. A final re-evaluation is scheduled after 1-2 years. A note specifies that TCS is always used for stricture.</p> <p>Die Abbildung verdeutlicht, dass die Effektivität der Induktionstherapie mittels Protonenpumpeninhibitor (PPI), topischen Steroid (TCS) oder Eliminations-/ Elementardiät nach acht bis zwölf Wochen klinisch sowie endoskopisch-histologisch überprüft werden soll. Wurde keine klinisch-</p>	<p>Rezidiv wird empfohlen, eine Induktionstherapie wieder einzuleiten. Bei Nicht-Ansprechen, sofern keine klinisch-histologische Remission erreicht wird, sollte die Therapie umgestellt werden. In Einzelfällen bei Nicht-Ansprechen und persistierender histologischer Aktivität kann eine Kombinationstherapie von Budesonid und PPI, ggf. unter Einhaltung einer Diät, angezeigt sein.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und PPI als sachgerecht erachtet. Im Rahmen der individualisierten Therapie wird vorausgesetzt, dass die Kinder eine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen erhalten. So kann sowohl bei Kindern, die bisher noch keine Therapie mit Budesonid erhalten haben, als auch bei Kindern, die auf eine Therapie mit Budesonid ansprechen, eine Behandlung mit Budesonid entsprechend den Leitlinienempfehlungen angezeigt sein. Weiterhin sollten in beiden Armen einer klinischen Studie Anpassungen der Therapien möglich sein, sofern die untersuchten Kinder eine Anpassung der Therapie zur Behandlung der EoE benötigen.</p> <p>Bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren stellen die zulassungsüberschreitende Anwendung von Budesonid und von PPI zwei bereits in der Versorgung etablierte Therapieoptionen dar, die sich auf Grundlage von evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen¹⁹⁻²⁹ 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. Daher ist der Einsatz von nicht zugelassenen Therapieoptionen für das zu bewertende Patientenkollektiv medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu</p>

Stellungnehmer: Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>histologische Remission erzielt, wird ein Therapiewechsel vorgenommen. Es stehen abhängig von den zuvor verabreichten medikamentösen Therapien wieder die gleichen Therapien zur Verfügung, allerdings wird nun das Medikament verabreicht, welches zuvor noch nicht eingesetzt wurde. Auch hier empfiehlt die Leitlinie eine erneute Bewertung nach acht bis zwölf Wochen. Das bedeutet, nach dieser Zeit findet ggf. wieder ein Therapiewechsel statt. Obwohl die Studiendauer des pU mit 16 Wochen relativ kurz erscheint, ist festzuhalten, dass die Leitlinie eine Bewertung des Therapieerfolgs nach acht bis zwölf Wochen vorsieht. Daher ist anzunehmen, dass eine erfolgreiche Therapie nach zwölf Wochen eine klinisch-histologische Remission beim Patienten/bei der Patientin induzieren sollte. Insofern ist nach Meinung von Dr. Falk Pharma in diesem Fall auch eine kürzere Studiendauer gerechtfertigt, die sich an der Versorgungssituation orientiert und in jedem Fall den Re-Evaluationszeitraum gemäß Leitlinie einschließt. Bei einem empfohlenen Zeitraum von acht bis zwölf Wochen bis zu einer Re-Evaluation ist eine Studiendauer von 16 Wochen ausreichend und bildet damit auch die Versorgungsrealität ab, wie sie sich aus der Leitlinie ergibt.</p> <p>Dr. Falk Pharma empfiehlt daher für Studien in der hier vorliegenden Indikation eine Studiendauer von mindestens 16 Wochen als ausreichende Dauer anzuerkennen.</p>	<p>bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. Mit dem zu bewerteten Arzneimittel steht erstmals ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 1 AM-NutzenV ist es daher sachgerecht für Kinder im Alter von 1 bis 11 Jahren mit EoE den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.</p> <p>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 regelhaften Komparator angesehen, sollte jedoch beispielsweise bei Komplikationen in beiden Armen angeboten werden.</p> <p>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.</p> <p>Zusammenfassend wird für das vorliegende Anwendungsgebiet von Dupilumab zur Behandlung von Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und PPI als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Bei einer individualisierten</p>

Stellungnehmer: Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.</p> <p><u>Studiendauer</u></p> <p>Bezüglich der Studiendauer wird angemerkt, dass eine vergleichende Behandlungsdauer von 16 Wochen allein nicht ausreichend ist, um langfristige Effekte von Dupilumab auf die Behandlung der EoE bei Kindern beurteilen zu können. Aufgrund des chronischen-entzündlichen Verlaufs der Erkrankung sind Kinder mit EoE auf eine Dauertherapie angewiesen. Somit lassen sich auf Basis der vorgelegten Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Falk Pharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Keine Anmerkung zu spezifischen Aspekten	

Literaturverzeichnis

Madisch A, Koop H, Mielke S et al. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – AWMF-Registernummer: 021–013. Z Gastroenterol 2023; 61(07): 862-933

5.4 Stellungnahme der Prof. Dr. Madisch

Datum	23.03.2025
Stellungnahme zu	Dupilumab/ Dupixent
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Ahmed Madisch, Hannover

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof.Dr. Madisch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dupilumab (Dupixent[®]) ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der u.a. bereits für die Indikationen (Atopische Dermatitis (AD), Asthma, Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), Prurigo nodularis (PN)) zugelassen ist. Dupilumab (Dupixent[®]) ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab dem vollendeten 1. Lebensjahr mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (Fachinformation: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).</p> <p>Die aktive EoE stellt eine chronische, immunvermittelte Erkrankung der Speiseröhre dar, die unbehandelt progressiv und komplikativ verläuft [1-4], rezidiert [5–7] und mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität [8] einhergeht. Eine unbehandelte oder unzureichend behandelte EoE kann in eine Gewebsfibrose münden mit entsprechender nicht mehr umkehrbaren Speiseröhrendysfunktion.</p> <p>Ziele der Therapie der aktiven EoE sind somit nicht nur die Symptomkontrolle, sondern auch das Erreichen einer histologischen Remission [1,2], die ein Umbau der Speiseröhre verhindern soll. Sobald eine klinische und histologische Remission erreicht ist, sollte daher die Erhaltungstherapie fortgesetzt werden, um die Remission aufrechtzuerhalten [9]. Eine Remissionserhaltung der EoE hat somit</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: Prof.Dr. Madisch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht nur das Ziel, die Lebensqualität dieser Patienten zu verbessern, sondern auch das Risiko für bolusobstruktive Ereignisse und remodelierende Prozesse (Fibrose) zu reduzieren [10, 11]. Vor diesem Hintergrund ist leitliniengericht die Remissionsinduktion und der Remissionserhalt der EOE obligat (1,2).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Madisch

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.7 Seite 17	<p><i>IQWIG Bericht zur Therapie Vergleichsarm PPI:</i> <i>...] 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. [...] Nach 8-12 Wochen sollte eine Re-Evaluation der Therapie erfolgen und bei Nichtansprechen die Therapie gewechselt werden. Diese Re-Evaluation der PPI-Therapie fand im Verlauf der 16-wöchigen Studie EoE KIDS jedoch nicht statt. [...]</i></p>	<p><u>Vergleichstherapie und Eignung für die frühe Nutzenbewertung</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation wurde eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Budesonid und PPI bestimmt.</p> <p>Im Teil A der Studie EE-1877 wurden die eingeschlossenen Kinder entweder mit Dupilumab oder mit Placebo behandelt. Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE war nur mit Einschränkungen möglich. TCS und damit auch Budesonid, das als Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt ist, waren in den letzten 8 Wochen vor Studienbeginn und während der gesamten Studiendauer nicht erlaubt. Lediglich in Ausnahmefällen im Rahmen einer Notfalltherapie konnte eine Therapie mit TCS eingeleitet werden. Zwar hatten in der Vergangenheit 62 % der Kinder im Vergleichsarm Budesonid erhalten, jedoch betrug der Anteil an Kindern, die gegenüber TCS inadäquat angesprochen hatten bzw. eine Intoleranz oder Kontraindikation hatten, nur 44 %. Damit waren für mehr als die Hälfte der Studienpopulation diese Kriterien nicht erfüllt, so dass für einen beträchtlichen Anteil der Kinder im Placebo-Arm die Anwendung von Budesonid zumindest infrage gekommen wäre.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Madisch

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme zur Therapie im Vergleichsarm PPI: Der Therapiealgorithmus der EOE-Leitlinie der DGVS sieht die PPI-Therapie lediglich als eine „Kann-Option“ vor (1). Diese Empfehlung liegt in der vorhandenn Evidenz begründet: es gibt keine plazebo-kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit von PPIs bei EOE untersucht, auch liegt das Ansprechen in Fallkontrollstudien zwischen 30 und 50 % mit häufig sekundärem Wirkverlust im Verlauf [12]. Auch hat der PPI im Gegensatz zu den topischen Steroiden und Dupilumab (1,2,9) in Deutschland keine Zulassung für die Behandlung der EOE bei Kindern und Erwachsenen. In der vorliegenden Studie sind alle Patienten mit einem hochdosierten PPI vorbehandelt, sprechen aber auf diesen nicht an, anonsten wären sie für den Studieneinschluß nicht geeignet gewesen, da die aktive EOE mit positiver Histologie ein obligates Einschlußkriterium darstellte. Den Patienten war dann freigestellt, ob sie im Rahmen der Studie die PPI-Therapie fortsetzen wollten oder nicht. Bei Kindern, bei denen die PPI-Therapie fortgeführt wurde, kann vermutet werden, dass ggf. ein Teilansprechen vorliegt, allerdings musste das Einschlußkriterium</p>	<p>Auch die Therapie mit PPI, die ebenfalls als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, war eingeschränkt. Denn nur wenige Kinder konnten in der Studie mit PPI behandelt werden, sofern sie sich für eine Weiterbehandlung mit PPI entschieden hatten und ihre aus der Screeningphase vorbestehende PPI-Therapie weiterhin unverändert fortführten. Laut Studienprotokoll war nicht erlaubt, dass die Dosis der PPI-Therapie während der Studie angepasst oder eine PPI-Therapie neu begonnen bzw. beendet wurde. Demzufolge führten nur 32 % der Kinder im Vergleichsarm unter Placebo ihre PPI-Therapie ohne weitere Anpassung fort; die übrigen 68 % erhielten nur Placebo und damit keine weitere medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE. In der Gesamtschau wird festgestellt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EE-1877 nicht umgesetzt ist. Eine Therapie mit Budenosid wurde bei keinem der Kinder im Vergleichsarm durchgeführt. Die Behandlung mit PPI war nur eingeschränkt möglich. Laut Leitlinien werden neben Budesonid auch PPI als Hochdosistherapie empfohlen. Nach 8 bis 12 Wochen sollte die Wirksamkeit wieder evaluiert werden und bei Nicht-Ansprechen die Therapie gewechselt werden. Demnach sollte bei Kindern, die als Primärtherapie PPI erhalten und damit keine ausreichende klinisch-histologische Remission erreicht haben, auf</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Madisch

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eosinophilengrenzwert von > 15 Eos/HPF erreicht werden. Eine Modifikation der PPI-Therapie während der Studie wäre dann auch aus medizinischer Sicht nicht sinnvoll, da bei vorliegender PPI-Refraktärität keine weiterer Behandlungseffekt zu erwarten war. Auch sind zusätzliche Therapieänderungen in kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit von Therapien untersuchen, nicht sinnvoll und würde eine Interpretation von Therapieeffekten erschweren oder unmöglich machen.	eine Therapie mit Budesonid umgestellt werden. In bestimmten Fällen kann ggf. eine Kombinationstherapie angezeigt sein. Folglich ist eine Fortsetzung einer unzureichenden Therapie nicht im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen. Insgesamt wird das Vorgehen in der Studie, dass Budesonid nicht regelhaft für alle Kinder zur Verfügung stand und die Tatsache, dass eine Therapie mit PPI nur eingeschränkt möglich war und keine Anpassungen erlaubt waren, als nicht sachgerecht erachtet. Somit erhielten die Kinder im Vergleichsarm keine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen.
IQWiG-NB Seite 18 (I.8)	<i>„[...] 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. [...]“</i>	<u>Studienpopulation und Studienmedikation</u> Für den Studieneinschluss mussten die Kinder eine aktive EoE aufweisen, die endoskopisch mittels Biopsie mit einem Spitzenwert an intraepithelialen Eosinophilen von ≥ 15 eos/hpf ³⁰ in mindestens einer Ösophagusregion bestätigt wurde. Weiteres Einschlusskriterium war ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) für mindestens 8 Wochen, die vor der Ösophagusbiopsie erfolgt sein musste. Zudem mussten die Kinder EoE-Symptome aufweisen.

³⁰

eos/hpf: Eosinophile pro hochauflösendes Gesichtsfeld

Stellungnehmer: Prof. Dr. Madisch

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme: Eliminationsdiäten sind nach den aktuellen deutschen Leitlinien eine Therapieoption bei Erwachsenen und Kindern mit EOE. Die Ansprechraten sind variabel und hängen von der jeweiligen Elimination ab. Im Rahmen der Studie mussten die Patienten die entsprechenden Diäten, die mindestens in den letzten 6 Wochen stabil durchgeführt wurden, fortsetzen. Aus ärztlicher Sicht war das Fortführen der Diät in diesen Fällen aus medizinischer unbedenklich auch wenn die durchgeführte Elimination in den letzten 6 Wochen zu keiner Remission geführt hatte, sonst wäre auch ein Einschluß nicht möglich gewesen, da eine aktive EOE vorliegen musste. Wie bei der o.g. Argumentation zur Start einer PPI-Therapie im Rahmen der Studie ist auch eine Modifikation der Diät oder gar ein Neustart einer Eliminationsdiät während der Studie, in der die Wirksamkeit von Therapien untersucht werden, nicht sinnvoll</p>	<p>Gemäß Ausschlusskriterien durften u. a. keine Kinder teilnehmen, die in den letzten 8 Wochen vor Radomisierung mit topischen Kortikosteroiden (TCS) behandelt wurden. Ebenso waren Kinder ausgeschlossen, bei denen in diesem Zeitraum eine Therapie mit PPI, Leukotrienantagonisten, nasalen und/oder inhalativen Kortikosteroiden begonnen, abgebrochen oder das Dosierungsregime dieser Therapie angepasst werden sollte. Auch diejenigen Kinder, die 6 Wochen vor dem Screening eine Eliminationsdiät begonnen oder angepasst hatten, waren ausgeschlossen.</p> <p>Vor Randomisierung war eine endoskopische Biopsie zu Baseline vorgesehen. Zudem bestand für die Kinder die Wahl, die Therapie mit PPI aus der Screeningphase unverändert im weiteren Studienverlauf fortzuführen oder diese einzustellen. Sofern eine Eliminationsdiät durchgeführt wurde, musste diese auch ohne Veränderungen fortgeführt werden. Die Einnahme von TCS zum Schlucken und von systemischen Kortikosteroiden war nicht erlaubt. Lediglich als Notfallmedikation, z. B. zur Behandlung unerträglicher EoE-Symptome konnten systemische Kortikosteroide und/oder TCS eingenommen werden. Für den Notfall konnte auch eine Ösophagusdilatation durchgeführt werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Madisch

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und würde gleichermaßen eine Interpretation von Therapieeffekten erschweren oder unmöglich machen.	

Literaturverzeichnis

References

1. Madisch, Ahmed, Koop, Herbert, Miehlke, Stephan, Leers, Jessica, Pech, Oliver, Lorenz, Pia, Lynen Jansen, Petra, Schilling, Dieter, Labenz, Joachim et al. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2023; 862–933.
2. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 335–358; DOI: 10.1177/2050640616689525
3. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2009; 48: 30–36; DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181788282
4. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, Wijkerslooth LRH de et al. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *The American journal of gastroenterology* 2018; 113: 836–844; DOI: 10.1038/s41395-018-0052-5
5. Dellon ES, Lucendo AJ, Schlag C et al. Fluticasone Propionate Orally Disintegrating Tablet (APT-1011) for Eosinophilic Esophagitis: Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 2485-2494.e15; DOI: 10.1016/j.cgh.2022.02.013
6. Straumann A, Conus S, Degen L et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 400-9.e1; DOI: 10.1016/j.cgh.2011.01.017
7. Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020; 159: 1672-1685.e5; DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.039
8. Safroneeva E, Coslovsky M, Kuehni CE et al. Eosinophilic oesophagitis: relationship of quality of life with clinical, endoscopic and histological activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1000–1010; DOI: 10.1111/apt.13370
9. Arnim U von, Biedermann L, Aceves SS et al. Monitoring Patients With Eosinophilic Esophagitis in Routine Clinical Practice - International Expert Recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; DOI: 10.1016/j.cgh.2022.12.018
- 12 Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 13-22.e1; DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.041

5.5 Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)

Datum	20.03.2025
Stellungnahme zu	Dupilumab/ Dupixent
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen PD Dr. med. Anjona Schmidt-Choudhury, Bochum für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Anjona Schmidt-Choudhury, Bochum; Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dupilumab (Dupixent[®]) ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der bereits für andere Indikationen (Atopische Dermatitis (AD), Asthma, Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), Prurigo nodularis (PN)) zugelassen ist. Dupilumab (Dupixent[®]) ist angezeigt zur Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab dem vollendeten 1. Lebensjahr mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt (Fachinformation: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_de.pdf).</p> <p>In den 90er Jahren wurde die EoE erstmals als klinisch-pathologische Entität beschrieben [1, 2]. Seit dieser Zeit hat sich die EoE von einer seltenen Erkrankung zu einer der häufigsten entzündlichen Erkrankungen der Speiseröhre entwickelt. Dies spiegelt sich auch in aktuellen Arbeiten zu Prävalenz- und Inzidenz der EoE dar [3, 4].</p> <p>Die aktive EoE stellt eine chronische, immun-/antigen vermittelte Erkrankung der Speiseröhre dar, welche mit Symptomen der ösophagealen Dysfunktion einhergeht und durch eine eosinophilenreiche Inflammation histologisch gekennzeichnet ist. Andere lokale oder systemische Ursachen für eine ösophageale Eosinophilie müssen ausgeschlossen werden [5, 6].</p> <p>Die EoE ist eine chronische Erkrankung, die unbehandelt progressiv verläuft [7, 8], rezidiert [9–11] und mit einer deutlich reduzierten Lebensqualität [12] einhergeht. Eine unbehandelte oder unzureichend</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Anjona Schmidt-Choudhury, Bochum; Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>behandelte EoE mündet in einer Gewebsfibrose und in einer nicht mehr umkehrbaren Speiseröhrenfehlfunktion.</p> <p>Ursprünglichen Sichtweisen folgend wurde die EoE initial dem Spektrum der Refluxkrankheit zugeordnet. Dies ist heutzutage nicht mehr der Fall, vielmehr werden Refluxkrankheit und EoE als eigenständige Krankheitsentitäten betrachtet. Dies liegt an der vollkommen unterschiedlichen Pathophysiologie.</p> <p>Ziele der Therapie der aktiven EoE sind somit nicht die Symptomkontrolle, sondern das Erreichen einer klinischen und histologischen Remission [5, 6]. Dies sollte durch klinische und endoskopisch-histologische Bewertung nach 8 bis 12 Wochen beurteilt werden. Sobald eine klinische und histologische Remission erreicht ist, sollte die Erhaltungstherapie fortgesetzt werden, um die Remission aufrechtzuerhalten [13]. Eine langandauernde Remissionserhaltung der EoE verbessert nicht nur die Lebensqualität dieser Patienten, sondern reduziert auch das Risiko für bolusobstruktive Ereignisse und remodelierende Prozesse (Fibrose) [14, 15]. Dies bedeutet, dass die unzureichend behandelte EoE durch den chronisch-entzündlichen Prozess zu einer nicht umkehrbaren Veränderung der Speiseröhre führt, welches dann in einer dauerhaften Fehlfunktion/Motilitätsstörung resultiert.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Anjona Schmidt-Choudhury, Bochum; Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.7 Seite 17	<p><i>Anmerkung: Im IQWiG-Report wird angemerkt, dass die Behandlungsphase zum potenziell relevanten Vergleich von Dupilumab mit Placebo (Studienteil A der Studie EoE KIDS) nur 16 Wochen betrug. Bei der EoE handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Dupilumab ist gemäß Fachinformation für die Langzeitbehandlung bestimmt. Daher wurde eine vergleichende Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen zur Beurteilung des Zusatznutzens gefordert. Die vergleichende Behandlungsdauer der Studie EoE KIDS sei zu kurz, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu adressieren.</i></p> <p><u>Stellungnahme:</u> Kinder stellen aufgrund ihrer Vulnerabilität und ihres besonderen Schutzbedarfs eine Patientengruppe dar, bei der klinische Studien aus ethischen Erwägungen auf das Minimum bzw. unbedingt Notwendige hinsichtlich der Krankheitsbelastung durch unzureichende Therapie im Placeboarm beschränkt werden sollten. Die Zulassungsstudie beinhaltet mehrere Teilabschnitte. Hierzu ist nicht nur eine 16-wöchige placebokontrollierte</p>	<p><u>Studiendauer</u></p> <p>Bezüglich der Studiendauer wird angemerkt, dass eine vergleichende Behandlungsdauer von 16 Wochen allein nicht ausreichend ist, um langfristige Effekte von Dupilumab auf die Behandlung der EoE bei Kindern beurteilen zu können. Aufgrund des chronischen-entzündlichen Verlaufs der Erkrankung sind Kinder mit EoE auf eine Dauertherapie angewiesen. Somit lassen sich auf Basis der vorgelegten Studie keine Aussagen zum Zusatznutzen von Dupilumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Anjona Schmidt-Choudhury, Bochum; Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsphase (Teil A) zu zählen, im Anschluss folgte eine 36-wöchige offene Verlängerungsphase (Teil B), sowie eine 108-wöchigen offenen Erweiterungsphase (Teil C). Die Dauer des gewählten Teilabschnitts A genügt als Untersuchungszeitraum zur Feststellung der klinischen und histologischen Remission und damit der Wirksamkeit der Substanz in der Behandlung der EoE zu beurteilen und entspricht allen RCT-Erfahrungen inkl. den Empfehlungen der Leitlinien, die eine Reevaluation der Arzneimittelwirksamkeit im Abstand von 8 bis 12 Wochen vorsehen.</p> <p>Somit ist die 16-wöchige Behandlungsphase als ausreichend anzusehen, um die Wirksamkeit von Dupilumab zu beurteilen. Die Wirksamkeit in der Langzeitbehandlung wird in den Studienteilen B und C demonstriert. Diese Studiendauer liefert hinreichende Daten, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab in dieser Behandlungsindikation nachzuweisen.</p>	
I.7 Seite 17	<p><i>IQWiG Bericht zur Therapie Vergleichsarm PPI:</i> <i>...] 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</i></p>	<p>Auch die Therapie mit PPI, die ebenfalls als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, war eingeschränkt. Denn nur wenige Kinder konnten in der Studie mit PPI behandelt werden, sofern sie sich für eine Weiterbehandlung mit PPI entschieden hatten und ihre aus der Screeningphase vorbestehende PPI-Therapie weiterhin unverändert fortführten.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Anjona Schmidt-Choudhury, Bochum; Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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. [...] Nach 8-12 Wochen sollte eine Re-Evaluation der Therapie erfolgen und bei Nichtansprechen die Therapie gewechselt werden. Diese Re-Evaluation der PPI-Therapie fand im Verlauf der 16-wöchigen Studie EoE KIDS jedoch nicht statt. [...]“</i></p> <p>Stellungnahme zur Therapie im Vergleichsarm PPI: Eine PPI-Therapie bei aktiver EoE stellt eine medikamentöse, anti-inflammatorische und remissionsinduzierende/-erhaltende Therapieoption dar [17]. Dabei ist anzumerken, dass die PPI Therapie bei Erwachsenen und Kindern für die Behandlung der EoE keine Zulassung hat [17].. Obwohl PPIs im off-label Einsatz</p>	<p>Laut Studienprotokoll war nicht erlaubt, dass die Dosis der PPI-Therapie während der Studie angepasst oder eine PPI-Therapie neu begonnen bzw. beendet wurde. Demzufolge führten nur 32 % der Kinder im Vergleichsarm unter Placebo ihre PPI-Therapie ohne weitere Anpassung fort; die übrigen 68 % erhielten nur Placebo und damit keine weitere medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Anjona Schmidt-Choudhury, Bochum; Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zwar in bis zu 30-50% der Fälle eine histologische Remission erzielen, können diese im weiteren Verlauf einen Wirkungsverlust erfahren, so dass spätestens dann ein Therapiewechsel notwendig wird [17].. Das vorliegende Studiendesign sieht PPI-refraktäre Patienten als Einschlussvoraussetzung vor. Die eingeschlossenen Kinder kamen deshalb nicht für eine erneute Behandlung mit PPI infrage, da ein zweizeitiger Wirkmechanismus nicht zu erwarten ist. Zudem wurde die PPI Therapie hochdosiert vor Studienbeginn eingesetzt, so dass keine weitere Auswirkung/Behandlungseffekt zu erwarten war. Bei Kindern, bei denen die PPI-Therapie fortgeführt wurde, liegt ggf. ein Teilansprechen vor, d.h. eine Reduktion der Eosinophileninfiltration, welche dennoch die bei den Einschlusskriterien genannten Eosinophilengrenzwert von <15 Eos/HPF nicht unterschritten hatten. Aus diesem Grund könnte eine Weiterbehandlung in unveränderter Dosierung und in damit für die Studie in vertretbarem Maße von ärztlicher Seite angeordnet worden sein.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.7 Seite 17	<p><i>IQWIG zur Therapie Vergleichsarm TCS:</i> <i>„In den Studienteilen A und B der Studie EoE KIDS war eine Behandlung mit TCS lediglich im Rahmen einer Notfallbehandlung möglich [...]. 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. [...]“</i></p> <p><i>Die Therapie mit Budesonid war gemäß Studienprotokoll in der Studie EoE KIDS jedoch nur als Notfallmedikation z. B. bei unerträglichen Symptomen erlaubt, was eine relevante Hürde darstellt. Deshalb ist die Tatsache, dass letztlich für kein Kind die Notfallbehandlung in Anspruch genommen wurde, kein hinreichender Nachweis dafür, dass die Kinder in der Studie bestmöglich entsprechend der zweckmäßigen Vergleichstherapie therapiert wurden.</i></p> <p>Stellungnahme:</p>	<p>Im Teil A der Studie EE-1877 wurden die eingeschlossenen Kinder entweder mit Dupilumab oder mit Placebo behandelt. Eine medikamentöse Therapie zur Behandlung der EoE war nur mit Einschränkungen möglich. TCS und damit auch Budesonid, das als Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt ist, waren in den letzten 8 Wochen vor Studienbeginn und während der gesamten Studiendauer nicht erlaubt. Lediglich in Ausnahmefällen im Rahmen einer Notfalltherapie konnte eine Therapie mit TCS eingeleitet werden. Zwar hatten in der Vergangenheit 62 % der Kinder im Vergleichsarm Budesonid erhalten, jedoch betrug der Anteil an Kindern, die gegenüber TCS inadäquat angesprochen hatten bzw. eine Intoleranz oder Kontraindikation hatten, nur 44 %. Damit waren für mehr als die Hälfte der Studienpopulation diese Kriterien nicht erfüllt, so dass für einen beträchtlichen Anteil der Kinder im Placebo-Arm die Anwendung von Budesonid zumindest infrage gekommen wäre.</p> <p><u>Fazit zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>In der Gesamtschau wird festgestellt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie EE-1877 nicht umgesetzt ist. Eine Therapie mit Budesonid wurde bei keinem der Kinder im Vergleichsarm durchgeführt. Die Behandlung mit PPI war nur eingeschränkt möglich. Laut Leitlinien werden neben Budesonid auch PPI als Hochdosistherapie empfohlen. Nach 8 bis 12 Wochen</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Anjona Schmidt-Choudhury, Bochum; Prof. Dr. med. André Hörning, Erlangen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>TCS wird laut Behandlungsleitlinie der DGVS bei Kindern als gleichwertige Alternative zu PPI und Eliminationsdiät empfohlen [17]. In der Notfallsituation z.B. bei einer Ausbildung einer Striktur wird TCS als Behandlung primär empfohlen[17]., was aber bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv selten vorkommt. Es stellt sich die Frage, warum zusätzlich zum Dupilumab TCS während der Studie eingesetzt hätte werden sollen, denn da in keiner der Fälle die optional angebotene Notfalltherapie in Anspruch genommen wurde, lässt sich schlussfolgern, dass alle Patienten adäquat therapiert waren. TCS ist bei diesem RCT nur als Rescue-Therapie erlaubt gewesen. Dies ist sinnvoll, da eine zusätzliche und während der laufenden Studie initiierte Therapie mit Budesonid einen nicht messbaren Einfluss auf den Therapieeffekt im Placeboarm gehabt hätte. Beide Therapiearme wären somit nicht mehr vergleichbar.</p> <p>Es ist zudem anzumerken, dass TCS in der Dauertherapie in dieser Altersgruppe relevante Nebenwirkungen wie z.B. ein Speiseröhrensoor oder eine Nebenniereninsuffizienz hervorrufen kann [17].</p>	<p>sollte die Wirksamkeit wieder evaluiert werden und bei Nicht-Ansprechen die Therapie gewechselt werden. Demnach sollte bei Kindern, die als Primärtherapie PPI erhalten und damit keine ausreichende klinisch-histologische Remission erreicht haben, auf eine Therapie mit Budesonid umgestellt werden. In bestimmten Fällen kann ggf. eine Kombinationstherapie angezeigt sein. Folglich ist eine Fortsetzung einer unzureichenden Therapie nicht im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen. Insgesamt wird das Vorgehen in der Studie, dass Budesonid nicht regelhaft für alle Kinder zur Verfügung stand und die Tatsache, dass eine Therapie mit PPI nur eingeschränkt möglich war und keine Anpassungen erlaubt waren, als nicht sachgerecht erachtet. Somit erhielten die Kinder im Vergleichsarm keine adäquate Behandlung der eosinophilen Ösophagitis gemäß Leitlinienempfehlungen.</p>

Literaturverzeichnis

References

- 1 *Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R et al.* Idiopathische, eosinophile Ösophagitis: eine häufig verkannte Krankheit mit typischer Klinik und diskretem endoskopischem Bild. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1419–1429
- 2 *Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, et al.* Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993: 109–116
- 3 *Navarro P, Arias Á, Arias-González L et al.* Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 1116–1125; DOI: 10.1111/apt.15231
- 4 *Hahn JW, Lee K, Shin JI et al.* Global Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis, 1976-2022: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; DOI: 10.1016/j.cgh.2023.06.005
- 5 *Madisch, Ahmed, Koop, Herbert, Miehlke, Stephan, Leers, Jessica, Pech, Oliver, Lorenz, Pia, Lynen Jansen, Petra, Schilling, Dieter, Labenz, Joachim et al.* S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). *Z Gastroenterol* 2023: 862–933
- 6 *Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á et al.* Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 335–358; DOI: 10.1177/2050640616689525
- 7 *Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL et al.* 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2009; 48: 30–36; DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181788282
- 8 *Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, Wijkerslooth LRH de et al.* The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *The American journal of gastroenterology* 2018; 113: 836–844; DOI: 10.1038/s41395-018-0052-5
- 9 *Dellon ES, Lucendo AJ, Schlag C et al.* Fluticasone Propionate Orally Disintegrating Tablet (APT-1011) for Eosinophilic Esophagitis: Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 2485-2494.e15; DOI: 10.1016/j.cgh.2022.02.013
- 10 *Straumann A, Conus S, Degen L et al.* Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 400-9.e1; DOI: 10.1016/j.cgh.2011.01.017
- 11 *Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S et al.* Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020; 159: 1672-1685.e5; DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.039

- 12 *Safroneeva E, Coslovsky M, Kuehni CE et al.* Eosinophilic oesophagitis: relationship of quality of life with clinical, endoscopic and histological activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1000–1010; DOI: 10.1111/apt.13370
- 13 *Arnim U von, Biedermann L, Aceves SS et al.* Monitoring Patients With Eosinophilic Esophagitis in Routine Clinical Practice - International Expert Recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; DOI: 10.1016/j.cgh.2022.12.018
- 14 *Kuchen T, Straumann A, Safroneeva E et al.* Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2014; 69: 1248–1254; DOI: 10.1111/all.12455
- 15 *Christoph Schlag, Alex Straumann, Alfredo J Lucendo, Stephan Miehlke, Michael Vieth, Luc Biedermann, Cecilio Santander Vaquero, Constanza Ciriza de los Rios, Christoph Schmöcker, Ahmed Madisch, Petr Hruz, Jamal Hayat, Ulrike von Arnim, Albert Jan Bredenoord, Stefan Schubert, Ralph Mueller, Roland Greinwald, Alain Schoepfer, Stephen Attwood on behalf of the international EOS-2 study group.* Budesonide orodispersible tablets maintain clinical, histological and endoscopic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis: Results from the 96-weeks open-label extension phase following the 1-year double-blind EOS-2 trial. *Digestive Disease week 2023*
- 16 *Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J.* Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 13-22.e1; DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.041
17. Hoerning, A., et al., *Eosinophilic Esophagitis: Prevalence, Diagnosis, and Treatment in Childhood and Adulthood*. *Dtsch Arztebl Int*, 2025(Forthcoming).

5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	
Stellungnahme zu	
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. März 2025 eine Nutzenbewertung zu Dupilumab (Dupixent) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Dupilumab ist zugelassen für 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Budesonid sowie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) fest. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da es die vorgelegte zulassungsbegründende randomisierte Studie unter Begründung einer zu kurzen Studiendauer (16 statt mind. 24 Wochen) sowie einer unzureichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht geeignet einstuft. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>
<p>Besonderheiten einer pädiatrischen Studiendurchführung</p> <p>Festzustellen ist, dass mit Dupilumab wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Die Vorgehensweise steht damit nicht nur im Widerspruch zur Zulassungsbehörde, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keiner Beachtung. Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo kann in den Tragenden Gründen zum vorliegenden Beschluss nachgelesen werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Dupilumab

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 Dr. 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 Dr. 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

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-210 Dupilumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Dupilumab

Behandlung der eosinophilen Ösophagitis im Alter von 1 – 11 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Es liegen keine Beschlüsse in der hier zu betrachtenden Patientenpopulation vor.
- Für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene liegt folgender Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor:
 - o Dupilumab vom 20. September 2023

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Dupilumab D11AH05 Dupixent®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Dupixent wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr mit eosinophiler Ösophagitis, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt. Hinweis: Die in diesem Antrag angefragte Beratung bezieht sich auf die Anwendungserweiterung der eosinophilen Ösophagitis bei Kindern ab 1 Jahr bis 11 Jahren
	Für die hier zu betrachtende Patientenpopulation im Alter von 1 Jahr bis 11 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis sind keine Arzneimittel zugelassen.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-210 (Dupilumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 8. September 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	20
Referenzen.....	22

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
EoE	eosinophile Ösophagitis
FFED	4-Food Elimination Diet
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OFED	1-Food Elimination Diet
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SFED	6-Food Elimination Diet
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TED	Targeted Elimination Diet
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Eosinophile Ösophagitis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 11.03.2022 durchgeführt, die folgenden am 06.10.2022 und 14.08.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 337 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Franciosi JP et al., 2023 [2].

Update 2023

Medical treatment of eosinophilic esophagitis

Fragestellung

To evaluate the efficacy and safety of medical interventions for people with eosinophilic esophagitis.

Methodik

Population:

- People of any age with a diagnosis of eosinophilic esophagitis, either with active disease (increased number of eosinophils (at least 15 eos/hpf) on esophageal biopsy and with symptoms of esophageal dysfunction) or inactive disease.

Intervention:

- Studies comparing any medical intervention (e.g. topical corticosteroid, biologic therapy, systemic corticosteroid, leukotriene receptor antagonist, mast cell stabilizer, epicutaneous immunotherapy, proton pump inhibitor) or food elimination diet (e.g. empiric elimination diet, elemental diet), either alone or in combination, to any other intervention.

Komparator:

- S.o.

Endpunkte:

- Primär: Clinical symptom improvement, Histological improvement, Endoscopic improvement, Withdrawals due to adverse events
- Sekundär: SAE, QoL

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched CENTRAL, MEDLINE, Embase, ClinicalTrials.gov, and WHO ICTRP to 3 March 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB, SoF-Tabellen nach GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 41 RCTs (N=3.253), davon 11 zu pädiatrischen Pat. (nur letztere dargestellt, da Subgruppenauswertungen vorliegen: Assa'ad 2011; Dohil 2010; Gupta 2015; Heine 2019; Kliwer 2019; Konikoff 2006; Lieberman 2018; Oliva 2018; Schaefer 2008; Spergel 2012; Spergel 2020)

Charakteristika der Population/Studien:

Qualität der Studien:

- 5 RCTs mit niedrigem, 1 mit unklarem, 5 mit hohem RoB (v.a. wg. fehlender Verblindung und selektiver Berichterstattung)

Studienergebnisse (nur Kinder):

- Cromolyn sodium compared to placebo
 - Kein signifikanter Effekt (1 RCT, low certainty due to serious imprecision)
- Swallowed fluticasone compared to oral prednisone
 - Keine Aussage zur Wirksamkeit möglich (1 RCT, very low certainty due to serious imprecision and risk of bias)
- One-food elimination diet compared to four-food elimination diet
 - Keine Aussage zur Wirksamkeit möglich (1 RCT, very low certainty due to serious imprecision and risk of bias)
- Viaskin milk patch compared to placebo
 - Kein signifikanter Effekt (1 RCT, low certainty due to serious imprecision)
- Mepolizumab 10 mg/kg compared to mepolizumab 0.55 mg/kg
 - Keine Aussage zur Wirksamkeit möglich (1 RCT, very low certainty due to serious imprecision and risk of bias)
- Mepolizumab 2.5 mg/kg compared to mepolizumab 0.55 mg/kg
 - Keine Aussage zur Wirksamkeit möglich (1 RCT, very low certainty due to serious imprecision and risk of bias)
- Mepolizumab 10 mg/kg compared to mepolizumab 2.5 mg/kg
 - Keine Aussage zur Wirksamkeit möglich (1 RCT, very low certainty due to serious imprecision and risk of bias)
- Six-food elimination diet compared to swallowed fluticasone compared to swallowed budesonide compared to oral viscous Budesonide
 - Keine Aussage zur Wirksamkeit möglich (1 RCT, very low certainty due to serious risk of bias and imprecision)

Anmerkung/Fazit der Autoren

We could not draw conclusions about clinical improvement, histological improvement, or adverse event outcomes for the following: active comparator studies with PGD2R antagonist OC000459 versus placebo, esomeprazole versus fluticasone, swallowed fluticasone versus oral prednisone, nebulized swallowed budesonide versus swallowed viscous budesonide, oral viscous budesonide versus swallowed fluticasone, anti-IL-5 (10 mg/kg versus 0.55 mg/kg), anti-IL-5 (2.5 mg/kg versus 0.55 mg/kg), anti-IL-5 (10 mg/kg versus 2.5 mg/kg), a one-food elimination diet versus a four-food elimination diet, a one-food elimination diet versus a six-food elimination diet, or a four-food elimination diet with an amino acid formula versus a four-food elimination diet (all low- or very low-certainty evidence). There were no clinical trials that compared either proton pump inhibitor (PPI) medication or dietary elimination therapies to a placebo for induction or maintenance of remission.

3.2 Systematische Reviews

Munoz-Osores E et al., 2020 [6].

Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis in Children: A Meta-analysis.

Fragestellung

To evaluate the histologic and clinical effectiveness of the use of corticosteroids in pediatric patients with a diagnosis of EoE.

Methodik

Population:

- Pediatric populations (up to 18 years old) with a diagnosis of EoE

Intervention/Komparator:

- corticosteroid forms vs placebo

Endpunkte:

- clinical improvement or decrease in symptoms (vomiting, abdominal pain, dysphagia, and food impaction),
- all causes of mortality and
- morbidity related to EoE
- health-related quality of life
- AE

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, Science Citation Index Expanded, Conference Proceedings Citation Index-Science, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature, and ClinicalTrials.gov
- The searches were conducted on June 20, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool
- GRADE for certainty of a body of evidence

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 studies

Charakteristika der Studien:

Study, y	Design	Population Age; Setting	Diagnosis	Intervention	Histologic Response Criteria	Symptomatic Response Criteria	Adjuvants	Results
Konikoff et al. ⁴⁴ 2006	RCT, multicentric	3–18 y; CCHMC and Rady Children's Hospital-San Diego	>24 eosinophils per HPF in at least 1 biopsy specimen	Swallowed FP 880 µg divided twice daily for 3 mo (n = 21); placebo (n = 15)	<1 eosinophil per HPF in at least 1 biopsy specimen	Presence of clinical symptoms	PPI use during study was registered (38% in intervention group and 33% in placebo group)	FP had histologic response in 10 of 21 patients (47%) in intervention group and 1 of 15 (6.6%) in control group; FP only improves vomiting
Dohil et al. ²⁴ 2010	RCT, 1 center	1–18 y; Rady Children's Hospital-San Diego	>20 eosinophils per HPF	OVB 1 mg in patients <5 ft tall and 2 mg in patients >5 ft tall for 3 mo (n = 15); placebo (n = 9)	Responders: 0–6 eosinophils per HPF; partial responders: 7–19 eosinophils per HPF; nonresponders: >20 eosinophils per HPF	SST score = 0 (SST used to analyze heartburn or regurgitation, abdominal pain, nausea or vomiting, anorexia or early satiety, dysphagia)	PPI when necessary to rule out GERD; lansoprazole in both groups; specific dietary restrictions without changes	Histologic response in 13 of 15 patients in intervention group and 0 of 9 patients in control group; symptomatic response in 7 of 20 patients in intervention group and 2 of 11 patients in control group
Butz et al. ⁴⁵ 2014	RCT, multicentric	3–30 y (we analyzed patients <18 y); CCHMC, University of Utah, Children's Hospital Colorado, Children's Hospital of Philadelphia	>24 eosinophils per HPF in at least 1 biopsy specimen	Fluticasone 1760 µg twice daily (n = 28); placebo (n = 14)	<1 eosinophil per HPF in proximal and distal esophageal biopsy specimens	Presence of clinical symptoms with a semivalidated symptom score	PPI for at least 2 mo or having a negative result on pH probe	Histologic response in 12 of 18 patients (67%) in intervention group and 0 of 11 patients (0%) in control group; symptomatic response in 7 of 22 patients for vomiting, 4 of 22 patients for dysphagia, and 5 of 22 patients for food impaction; only vomiting reached statistical significance
Gupta et al. ⁴¹ 2015	RCT	2–18 y; Riley Hospital for Children at Indiana University Health	>20 eosinophils per HPF in 2 esophageal biopsy specimens; CSS > 3 in EoE	OVB 2 mg twice daily for 12 wk (n = 53); arms: low dose (n = 21), medium dose (n = 20), high dose (n = 20); placebo (n = 18)	<6 eosinophils per HPF in all biopsy specimens	EoE CSS = 0 at the end of the treatment (adapted symptom score used to analyze heartburn, abdominal pain, nocturnal awakening with symptoms, nausea and regurgitation, anorexia or early satiety, dysphagia or food impaction)	PPI was registered; did not use response PPI as an exclusion criterion	Histologic response in 23 of 53 patients in intervention group and 0 of 18 patients in control group; Symptomatic response in 12 of 53 patients in intervention group and 6 of 18 patients in control group
Dellon et al. ⁴² 2017	RCT, multicentric	11–40 y; 25 centers throughout United States	>15 eosinophils per HPF, at least 4 d with dysphagia in previous 2 wk	OVB 2 mg twice daily for 12 wk (n = 18); placebo (n = 17)	<6 eosinophils per HPF	DSQ score = 0 and No. patients with 30% and 50% reduction in DSQ score	Included only patients without histologic improvement after 8 wk of high doses of PPIs	Histologic response in 8 of 18 patients in intervention group and 1 of 17 patients in control group; symptomatic response information was not available in patients <18 y after contact with SHIRE industry

3.3 Leitlinien

Dhar A et al., 2022 [1].

British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults

Zielsetzung/Fragestellung

The purpose of these guidelines is to provide a practical and evidence-based guide to the diagnosis, investigations and management of both adult and paediatric patients with EoE.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium inkl. Patientenvertreter;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Delphi-Verfahren mit >80% Zustimmung erforderlich;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: keine Angaben

Recherche/Suchzeitraum:

- 2019, Update Juni 2021, Datenbanken nicht angegeben

LoE/GoR

- GRADE

Sonstige methodische Hinweise

Empfehlungen gelten jeweils für Erwachsene und Kinder, sofern nicht anders angegeben.

Empfehlungen

1. Eliminationsdiät

Elimination diets are effective in achieving clinico-histological remission in both adults and paediatric patients with eosinophilic oesophagitis.

GRADE of evidence: Moderate.

Level of recommendation: Strong.

A six food elimination diet results in higher histological remission rates than two or four food elimination diets, but is associated with lower compliance and an increased number of endoscopies.

GRADE of evidence: Low.

Level of recommendation: Strong.

Combining elimination diets with pharmacological treatment is not routinely recommended but can be considered in cases of drug treatment failure.

GRADE of evidence: Very low.

Level of recommendation: Strong.

Exclusive elemental diets have a limited role in eosinophilic oesophagitis, with high efficacy but low compliance rates and should be reserved for patients refractory to other treatments.

GRADE of evidence: Low

Level of recommendation: Strong.

2. Medikamente

Proton pump inhibitor therapy is effective in inducing histological and clinical remission in patients with eosinophilic oesophagitis.

GRADE of evidence: Moderate

Level of recommendation: Strong.

Proton pump inhibitor therapy should be given two times per day for at least 8–12 weeks prior to assessment of histological response, while on treatment.

GRADE of evidence: Low.

Level of recommendation: Strong.

In patients who achieve histological response, proton pump inhibitor therapy appears effective in maintaining remission.

GRADE of evidence: Low.

Level of recommendation: Strong.

Topical steroids are effective for inducing histological and clinical remission in eosinophilic oesophagitis.

GRADE of evidence: High.

Level of recommendation: Strong.

Clinical and histological relapse is high after withdrawal of topical steroid treatment, and following clinical review, maintenance treatment should be recommended.

GRADE of evidence: Moderate.

Level of recommendation: Strong.

Systemic steroids are not recommended in eosinophilic oesophagitis.

GRADE of evidence: High.

Level of recommendation: Strong.

Immunomodulators (eg, azathioprine, 6-mercaptopurine) are not recommended in the management of eosinophilic oesophagitis.

GRADE of evidence: Low.

Level of recommendation: Weak.

Monoclonal antibody therapies, such as anti-tumour necrosis factor (TNF) and anti-integrin therapies, that are typically used for inflammatory bowel disease are not recommended in the management of eosinophilic oesophagitis.

GRADE of evidence: Low.

Level of recommendation: Weak.

Sodium cromoglycate, montelukast and anti-histamines are not recommended in the management of eosinophilic oesophagitis but may have a role in concomitant atopic disease.

GRADE of evidence: Moderate.

Level of recommendation: Strong.

Referenzen:

Katzka DA, Smyrk TC, Alexander JA, et al. Accuracy and safety of the Cytosponge for assessing histologic activity in eosinophilic esophagitis: a two-center study. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1538–44.doi:10.1038/ajg.2017.244

Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2013;62:1395–405.doi:10.1136/gutjnl-2012-303171

Ackerman SJ, Kagalwalla AF, Hirano I, et al. One-Hour esophageal string test: a Nonendoscopic minimally invasive test that accurately detects disease activity in eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:1614–25.doi:10.14309/ajg.0000000000000371

Safroneeva E, Coslovsky M, Kuehni CE, et al. Eosinophilic oesophagitis: relationship of quality of life with clinical, endoscopic and histological activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1000–10.doi:10.1111/apt.13370

Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, et al. Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2016;150:e4.doi:10.1053/j.gastro.2015.11.004

Warners MJ, Hindryckx P, Levesque BG, et al. Systematic review: disease activity indices in eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1658–69.doi:10.1038/ajg.2017.363

Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, et al. Development of a validated patient-reported symptom metric for pediatric eosinophilic esophagitis: qualitative methods. *BMC Gastroenterol* 2011;11:126.doi:10.1186/1471-230X-11-126

Martin LJ, Franciosi JP, Collins MH, et al. Pediatric eosinophilic esophagitis symptom scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1519–28.doi:10.1016/j.jaci.2015.03.004

Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, et al. Efficacy of a 4-Food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:e7.doi:10.1016/j.cgh.2017.05.048

Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503–12.doi:10.1016/0016-5085(95)90637-1

Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097–102.doi:10.1016/j.cgh.2006.05.026

Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639–48.doi:10.1053/j.gastro.2014.02.006

Cotton CC, Erim D, Eluri S, et al. Cost utility analysis of topical steroids compared with dietary elimination for treatment of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:841–9.doi:10.1016/j.cgh.2016.11.032

Hoofien A, Dias JA, Malamisura M, et al. Pediatric eosinophilic esophagitis: results of the European retrospective pediatric eosinophilic esophagitis registry (RetroPEER). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018.doi:10.1097/MPG.0000000000002215

Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: a prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:e1.doi:10.1016/j.jaci.2014.07.023

Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Verheij J, et al. Elemental diet decreases inflammation and improves symptoms in adult eosinophilic oesophagitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:777–87.doi:10.1111/apt.13953

Molina-Infante J, Arias Ángel, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1365–72.doi:10.1016/j.jaci.2017.08.038

Harris RF, Menard-Katcher C, Atkins D, et al. Psychosocial dysfunction in children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:500–5.doi:10.1097/MPG.0b013e31829ce5ad

Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, et al. Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy* 2019;49:269–284.doi:10.1111/cea.13360

- Fissinger A, Mages KC, Solomon AB. Vitamin deficiencies in pediatric eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:835–40.doi:10.1111/pai.13297
- Mehta P, Furuta GT, Brennan T, et al. Nutritional state and feeding behaviors of children with eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:603–8.doi:10.1097/MPG.0000000000001741
- Mukkada VA, Haas A, Maune NC, et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics* 2010;126:e672–7.doi:10.1542/peds.2009-2227
- Menard-Katcher C, Henry M, Furuta GT, et al. Significance of feeding dysfunction in eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol* 2014;20:11019–22.doi:10.3748/wjg.v20.i31.11019
- Sova C, Feuling MB, Baumler M, et al. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. *Nutr Clin Pract* 2013;28:669–75.doi:10.1177/0884533613505870
- Isolauri E, Sütas Y, Salo MK, et al. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998;132:1004–9.doi:10.1016/s0022-3476(98)70399-3
- Kim J, Kwon J, Noh G, et al. The effects of elimination diet on nutritional status in subjects with atopic dermatitis. *Nutr Res Pract* 2013;7:488–94.doi:10.4162/nrp.2013.7.6.488
- Hunter H, Pupinyte K, Wong T, et al. Multidisciplinary approach to the management of adult eosinophilic oesophagitis in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2018;48:1752–6.doi:10.1111/cea.13279
- Groetch M, Venter C, Skypala I, et al. Dietary therapy and nutrition management of eosinophilic esophagitis: a work group report of the American Academy of allergy, asthma, and immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;5:312–24.doi:10.1016/j.jaip.2016.12.026
- Constantine G, Seth N, Chokshi N, et al. Combination steroid and test-based food elimination for eosinophilic esophagitis: a retrospective analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:933–8.doi:10.1097/MPG.0000000000001584
- Reed CC, Safta AM, Qasem S, et al. Combined and alternating topical steroids and food elimination diet for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2018;63:2381–8.doi:10.1007/s10620-018-4931-9
- Reed CC, Tappata M, Eluri S, et al. Combination therapy with elimination diet and corticosteroids is effective for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2800–2.doi:10.1016/j.cgh.2019.03.009
- Hoofien A, Dias JA, Malamisura M, et al. Pediatric eosinophilic esophagitis: results of the European retrospective pediatric eosinophilic esophagitis registry (RetroPEER). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68:552–8.doi:10.1097/MPG.0000000000002215
- Olson AA, Evans MD, Johansson MW, et al. Role of food and aeroallergen sensitization in eosinophilic esophagitis in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:e2.doi:10.1016/j.anai.2016.08.008
- Simon D, Marti H, Heer P, et al. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1090–2.doi:10.1016/j.jaci.2005.01.017
- González-Cervera J, Arias Ángel, Redondo-González O, et al. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:e2.doi:10.1016/j.anai.2017.02.006
- Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology* 2014;147:602–9.doi:10.1053/j.gastro.2014.05.036
- Peterson K, Lin E, Saffari H, et al. Food-specific antibodies in oesophageal secretions: association with trigger foods in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:997–1007.doi:10.1111/apt.15879
- Ramaswamy AT, No JS, Anderson L, et al. Esophageal IgE, IgG4, and mucosal eosinophilia in individuals with dysphagia. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;9:870–5.doi:10.1002/alr.22339
- Rank MA et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA Institute and the joint Task force on allergy-immunology practice parameters. *Ann. allergy, asthma Immunol Off. Publ. Am. Coll. Allergy, Asthma, Immunol* 2020;124.
- Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:e5.doi:10.1016/j.jaci.2012.05.021
- Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy* 2016;71:611–20.doi:10.1111/all.12846
- Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:759–66.doi:10.1038/ajg.2012.468
- Peterson KA, Boynton KK. Which patients with eosinophilic esophagitis (EoE) should receive elemental diets versus other therapies? *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:364.doi:10.1007/s11894-013-0364-y
- Lucendo AJ, Arias Ángel, González-Cervera J, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:797–804.doi:10.1016/j.jaci.2012.12.664
- Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE connect registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:798–807.doi:10.1111/apt.15957

- Vieira GG, Ribeiro LBM, Truppel SK, et al. Endoscopic and histological characteristics in patients with eosinophilic esophagitis responsive and non-responsive to proton pump inhibitors. *J Pediatr* 2020;96:638–43.doi:10.1016/j.jpeds.2019.05.005
- Tomizawa Y, Melek J, Komaki Y, et al. Efficacy of pharmacologic therapy for eosinophilic esophagitis: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:596–606.doi:10.1097/MCG.0000000000000878
- Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. Long-term treatment with proton pump inhibitors is effective in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:210–6.doi:10.1097/MPG.0000000000001952
- Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, et al. Long-Term loss of response in proton pump Inhibitor-Responsive esophageal eosinophilia is uncommon and influenced by CYP2C19 genotype and Rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1567–75.doi:10.1038/ajg.2015.314
- Gómez-Torrijos E, García-Rodríguez R, Castro-Jiménez A, et al. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:534–40.doi:10.1111/apt.13496
- Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, et al. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:797–806.doi:10.1111/apt.13147
- Alexander JA, Jung KW, Arora AS, et al. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:e1:742–9.doi:10.1016/j.cgh.2012.03.018
- Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012;143:e1.doi:10.1053/j.gastro.2012.04.049
- Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, et al. Efficacy of budesonide vs fluticasone for initial treatment of eosinophilic esophagitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2019;157:65–73.doi:10.1053/j.gastro.2019.03.014
- Oliva S, Rossetti D, Papoff P, et al. A 12-week maintenance therapy with a new prepared viscous budesonide in pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2019;64:1571–8.doi:10.1007/s10620-018-5449-x
- Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, et al. Budesonide Orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020;159:1672–85.doi:10.1053/j.gastro.2020.07.039
- Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Long-Term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9:e1:400–9.doi:10.1016/j.cgh.2011.01.017
- Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, et al. Safety and efficacy of budesonide oral suspension maintenance therapy in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:666–73.doi:10.1016/j.cgh.2018.05.051
- Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:165–73.doi:10.1016/j.cgh.2007.11.008
- Hoofien A, Rea F, Espinheira MdoC, et al. Systemic steroids have a role in treating esophageal strictures in pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Liver Dis* 2021;53:324–8.doi:10.1016/j.dld.2020.11.025
- Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, et al. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:865–9.doi:10.1097/MEG.0b013e32825a6ab4
- Limketkai BN, Shah SC, Hirano I, et al. Epidemiology and implications of concurrent diagnosis of eosinophilic oesophagitis and IBD based on a prospective population-based analysis. *Gut* 2019;68:2152–60.doi:10.1136/gutjnl-2018-318074
- Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68:s1–106.doi:10.1136/gutjnl-2019-318484
- Straumann A, Bussmann C, Conus S, et al. Anti-TNF-Alpha (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:425–7.doi:10.1016/j.jaci.2008.06.012
- Kim HP, Reed CC, Herfarth HH, et al. Vedolizumab treatment may reduce steroid burden and improve histology in patients with eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1992–4.doi:10.1016/j.cgh.2018.03.024
- Nhu QM, Chiao H, Moawad FJ, et al. The Anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody for inflammatory bowel disease, Vedolizumab, ameliorates eosinophilic esophagitis: a novel clinical observation. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1261–3.doi:10.1038/s41395-018-0145-1
- Wang F-P, Tang X-J, Wei C-Q, et al. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2018;90:190–8.doi:10.1016/j.jdermsci.2018.01.016

Castro M, Rabe KF, Corren J, et al. Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *ERJ Open Res* 2020;6. doi:doi:10.1183/23120541.00204-2019. [Epub ahead of print: 27 01 2020].

Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, et al. Efficacy of Dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158:111–22.doi:10.1053/j.gastro.2019.09.042

Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, et al. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2019;156:592-603.e10.doi:10.1053/j.gastro.2018.10.051

Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. Anti-Interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010;59:21–30.doi:10.1136/gut.2009.178558

Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115–27.doi:10.1016/S0140-6736(16)31324-1

Schneider A, Rubinstein A. BENRALIZUMAB intended for eosinophilic asthma leads to complete resolution of eosinophilic EOSPHAGITIS. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2018;121:S127.doi:10.1016/j.anai.2018.09.422

Kuang FL, Legrand F, Makiya M, et al. Benralizumab for PDGFRA-Negative Hypereosinophilic Syndrome. *N Engl J Med* 2019;380:1336–46.doi:10.1056/NEJMoa1812185

Silva FMdeCE, de Oliveira EE, Ambrósio MGE, et al. Disodium cromoglycate treatment reduces TH2 immune response and immunohistopathological features in a murine model of Eosinophilic Esophagitis. *Int Immunopharmacol* 2020;83:106422.doi:10.1016/j.intimp.2020.106422

Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198–206.doi:10.1016/s1542-3565(05)00885-2

Alexander JA, Ravi K, Enders FT, et al. Montelukast does not maintain symptom remission after topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017;15:e2:214–21.doi:10.1016/j.cgh.2016.09.013

Madisch A et al., 2023 [4,5].

AWMF

Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); S2k-Leitlinie, Langfassung, AWMF-Registernummer: 021 – 013

Aktualisierte Fassung der LL von 2014

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel der Leitlinie ist, in der hausärztlichen, internistischen, chirurgischen, pathologischen, pädiatrischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Darüber hinaus soll die Leitlinie einen Handlungskorridor für häufige Entscheidungen liefern.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz hinsichtlich der EoE bei Kindern wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A.

LoE/GoR

Beschreibung	Syntax
starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
offen	kann

Konsens	% Zustimmung
starker Konsens	≥ 95
Konsens	$\geq 75 - 95$
mehrheitliche Zustimmung	$\geq 50 - 75$
keine mehrheitliche Zustimmung	< 50

Sonstige methodische Hinweise

LL gültig bis Juni 2027

Empfehlungen

Empfehlung 5.26 (neu 2022)

Im Kindes- und Jugendalter sollte bereits bei initialer Diagnosestellung eine in Nahrungsmittelallergien versierte Ernährungsfachkraft involviert werden, da eine Gedeihstörung vermieden oder ggf. behoben werden muss.

[Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 5.27 (neu 2022)

Bei aktiver EoE ohne Striktur im Kindes- und Jugendalter sollte zur Remissionsinduktion (klinisch und histologisch) primär eine orale Hochdosis-PPI-Therapie erfolgen.

[Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 5.28 (neu 2022)

Bei aktiver EoE ohne Striktur im Kindes- und Jugendalter können zur Remissionsinduktion (klinisch und histologisch) alternativ eine 6-Food-Eliminationsdiät, bzw. eine Elementardiät oder die Anwendung topischer Corticosteroide erfolgen.

[Empfehlung offen, starker Konsens]

Empfehlung 5.29 (neu 2022)

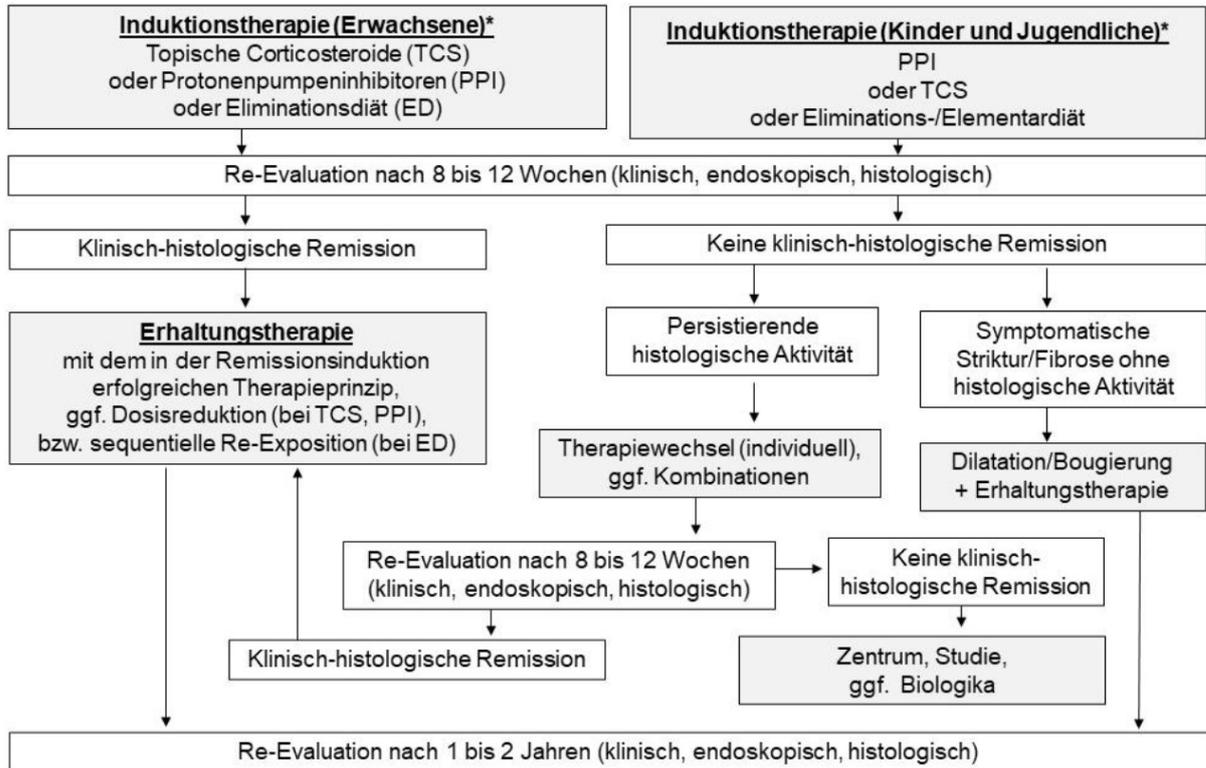
Bei aktiver EoE mit Striktur sollte im Kindes- und Jugendalter zur Remissionsinduktion (klinisch und histologisch) primär eine topische Corticosteroid-Therapie erfolgen

[Empfehlung, starker Konsens]

Empfehlung 5.30

Eine individualisierte Allergietest-basierte Eliminationsdiät kann bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden.

[Empfehlung offen, starker Konsens]



* Bei Strikturen: immer TCS

Referenzen

5.27

Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. The Role of Proton Pump Inhibitors in the Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Frontiers in Pediatrics* 2018;6.

Zhang X, Cheng E, Huo X, et al. Omeprazole Blocks STAT6 Binding to the Eotaxin-3 Promoter in Eosinophilic Esophagitis Cells. *PLOS ONE* 2012;7:e50037.

Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut* 2013;62:824-32.

Park JY, Zhang X, Nguyen N, et al. Proton pump inhibitors decrease eotaxin-3 expression in the proximal esophagus of children with esophageal eosinophilia. *PLoS One* 2014;9:e101391.

Shoda T, Matsuda A, Nomura I, et al. Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:2010-2013.e4.

Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, et al. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:187-97.

Cañas JA, Tabares A, Barbero C, et al. Proton-pump Inhibitor Response Prediction Using Esophageal microRNAs in Children With Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;71:755-763.

5.28

Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, et al. Elimination Diet Effectively Treats Eosinophilic Esophagitis in Adults; Food Reintroduction Identifies Causative Factors. *Gastroenterology* 2012;142:1451-1459.e1.

Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: A prospective study on the food cause of the disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;131:797-804.

Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of Dietary Interventions for Inducing Histologic Remission in Patients With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639-1648

Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral Viscous Budesonide Is Effective in Children With Eosinophilic Esophagitis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2010;139:418-429.e1.

Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and Safety of Oral Budesonide Suspension in Pediatric Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13:66-76.e3.

Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, et al. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2271-9.

Ahmet A, Benchimol EI, Goldbloom EB, et al. Adrenal suppression in children treated with swallowed fluticasone and oral viscous budesonide for eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:49.

Axelsson I, Naumburg E, Prietsch SO, et al. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects of different drugs and delivery devices on growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:Cd010126.

5.29

Kuchen T, Straumann A, Safroneeva E, et al. Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2014;69:1248-54.

Runge TM, Eluri S, Woosley JT, et al. Control of inflammation decreases the need for subsequent esophageal dilation in patients with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2017;30:1-7.

5.30

Arias Á, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of Dietary Interventions for Inducing Histologic Remission in Patients With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639-1648.

Henderson CJ, Abonia JP, King EC, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1570-8.

Gonsalves N. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;57:272-285.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2023)
am 14.08.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Eosinophilic Esophagitis"]
2	[mh ^Eosinophilia]
3	[mh ^Esophagitis]
4	Eoe:ti,ab,kw
5	(eosinophili* OR allergic):ti,ab,kw
6	(esophag* OR oesophag*):ti,ab,kw
7	#5 AND #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Aug 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 14.08.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Eosinophilic Esophagitis[mh]
2	Eosinophilia[mh:noexp]
3	Esophagitis[mh:noexp]
4	eo[tiab]
5	eosinophili*[tiab] OR allergic[tiab]
6	esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7
9	(#8) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR

#	Suchfrage
	search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	(#9) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 14.08.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Eosinophilic Esophagitis[mh]
2	Eosinophilia[mh:noexp]
3	Esophagitis[mh:noexp]
4	eoA[tiab]
5	eosinophili*[tiab] OR allergic[tiab]
6	esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2018/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.08.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, et al.** British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut* 2022;71(8):1459-1487.
2. **Franciosi JP, Gordon M, Sinopoulou V, Dellon ES, Gupta SK, Reed CC, et al.** Medical treatment of eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2023(7):Cd004065. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004065.pub4>.
3. **Liu X, Xiao X, Liu D, Tan C.** A meta-analysis on randomized controlled trials of treating eosinophilic esophagitis with budesonide. *Ann Med* 2022;54(1):2078-2088.
4. **Lorenz P, Koop H, Madisch A, Lynen Jansen P.** Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); S2k-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 021-013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 15.08.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-013m_S2k_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile_Oesophagitis_2023-03.pdf.
5. **Madisch A, Koop H, Miehke S, Leers J, Lorenz P, Lynen Jansen P, et al.** Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 021-013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2023. [Zugriff: 15.08.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-013l_S2k_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile_Oesophagitis_2023-03.pdf.
6. **Munoz-Osores E, Maldonado-Campos I, Olivares-Labbe MT, Villarroel L, Gana JC.** Corticosteroids for eosinophilic esophagitis in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2020;146(5).

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-210

Verfasser	
Name der Institution	DGVS/GPGE
Datum der Erstellung	8. September 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung von Kindern ab 1 Jahr bis 11 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis, die mit konventioneller medikamentöser Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Derzeit gibt es prinzipiell 3 Therapieansätze in der Behandlung der EoE, die gleichermaßen für Kinder und Jugendliche als auch für Erwachsene gelten: eine medikamentöse Behandlung entweder mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder mit topischen Corticosteroiden (TCS), zum anderen diätetische Therapien wie Eliminationsdiäten oder Elementarnahrung. Dabei ist anzumerken, dass weder die TCS-Therapie als auch die PPI Therapie bei Kindern für die Behandlung der EoE eine Zulassung hat. Obwohl PPIs im off-label Einsatz zwar in bis zu 50 % der Fälle eine histologische Remission erzielen, erfahren diese im weiteren Verlauf einen Wirkungsverlust, so dass spätestens dann ein Therapiewechsel notwendig wird.
Therapieverfahren bei Kindern ab 1 Jahr bis 11 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis Die wirksamsten Therapien bestehen in der Anwendung einer Eliminationsdiät oder einer Elementarnahrung (Aminosäurespezialnahrung, bevorzugt in den ersten drei Lebensjahren), dem PPI sowie alternativ bei Therapieversagen in der Gabe von TCS. Diätetische Therapieansätze spielen im Kindesalter – insbesondere im Säuglings- und Kleinkindesalter eine größere Rolle als im Erwachsenenalter. Diätetische Maßnahmen bestehen in erster Linie in der „6-food-elimination diet“ (SFED), bei der auf folgende Nahrungsmittel verzichtet werden muss: Milch, Soja, Eier, Weizen, Nüsse, Fisch/Meeresfrüchte). Verfügbare Daten stammen aus Beobachtungsstudien ohne Kontrollarm. Ein Vergleich erfolgte anhand von historischen Kollektiven, daher ist die Evidenz limitiert. In ca. 70% wird eine klinische Remission erreicht, eine histologische

Remission aber deutlich seltener. Die Wirksamkeit dieser Maßnahmen erfordert stets die kontinuierliche Einhaltung des diätetischen Regimes. Die schrittweise Wiedereinführung von Nahrungsmitteln unter endoskopisch-histologischer Kontrolle ist möglich, aber verbunden mit vielfachen endoskopischen Kontrollen. Effektiver als die SFED - jedoch nicht selten mit Adhärenzproblemen vergesellschaftet – erweist sich die Elementardiät (ED) mittels einer aminosäurebasierten Formula-Nahrung.

Die Evidenz für die Wirksamkeit von **PPI** ist geringer, Placebo-kontrollierte Studien fehlen (und wird es sehr wahrscheinlich zukünftig nicht geben), auch fehlen bisher aussagekräftige direkte prospektiv, kontrolliert, randomisierte Vergleichsstudien mit PPI und TCS, die dringlich notwendig wären. PPI haben daher für diese Indikation keine Zulassung, die Evidenz ist aber aufgrund großer Registerstudien gegeben (Level II)¹. In der Akuttherapie wird eine Remission in 40-50% erreicht. PPI scheinen auch in der Rezidivprophylaxe bei PPI-Respondern wirksam zu sein, die Datenlage ist aber hinsichtlich der Dauer und Häufigkeit einer Remissionserhaltung unbefriedigend (ca. 50%). Relevante Nebenwirkungen der Therapie sind äußerst selten. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass eine PPI-Therapie im weiteren Verlauf einen Wirkungsverlust aufweist, so dass spätestens dann ein Therapiewechsel notwendig wird.

Bei Versagen der PPI-Therapie oder der diätetischen Therapie kommt eine **Behandlung mit TCS** infrage, jedoch gibt es für Budenosid trotz guter Evidenz (Grad I) in dieser Altersgruppe bisher keine Zulassung (off-label). Derzeit ist für diese Indikation in Deutschland eine Substanz jedoch nur für das Erwachsenenalter zugelassen (Budenosid in einer speziellen Galenik als orodispersible Schaumtablette). Für die Wirksamkeit dieser Therapie besteht eine hohe Evidenz (Grad Ia), belegt durch Placebo-kontrollierte Studien und Meta-Analysen¹. Nebenwirkungen der Therapie sind Pilzbesiedlungen des Ösophagus (ca. 10%, häufig behandlungsbedürftig) und eine Suppression der endogenen Cortisolsekretion (2-3%). Eine Remission wird in der Akuttherapie bei ca. 70% der Patienten erreicht, in der Rezidivprophylaxe kann bei TCS-Respondern die Remission in ca. 75% der Patienten erhalten werden.

Bei Kindern (und Erwachsenen) mit Strikturen sollte primär mit einem TCS behandelt werden¹

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Bisher gibt es im Kindes- und Jugendalter wenig Daten zu der Frage, welche Therapie für welchen Patienten in welchem Alter einzusetzen ist und wie im Falle eines unzureichenden

Therapieerfolges zu verfahren ist. Spricht eine primäre PPI-Therapie nur unzureichend an, sollte auf ein diätetisches Therapieverfahren umgestellt werden. Diese werden in jedem Fall mit den Eltern und wenn möglich dem Patienten/der Patientin erörtert und individuell festgelegt. Es stehen neben der Elementarnahrung nicht nur die 6FED zur Verfügung, sondern auch weitere Eliminationsdiätkonzepte (z.B. der lediglicher Verzicht auf kuhmilchproteinhaltige Lebensmittel, oder z.B. eine 2FED oder 4FED)^{1,2}. Erst bei Versagen der o.a. Therapieoptionen sollte eine TCS-Behandlung im *off-label use* folgen, kann aber auch nach ärztlicher Einschätzung vorgezogen werden.

Dies unterscheidet sich mit dem Erwachsenenalter, denn hier entspricht die Therapieentscheidung den meisten randomisierten Studien zu TCS, da eingeschlossene Patienten in der Regel eine Vorbehandlung mit PPI erhalten hatten, also bereits als PPI-refraktären Fällen zu klassifizieren waren.

Gesicherte Kriterien, anhand derer in therapierefraktären Fällen eine wirksame Therapiealternative prognostiziert werden kann, existieren bisher weder für Kinder noch für Erwachsene.

Referenzliste

1 S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – März 2023 – AWMF-Registernummer: 021–013. Z Gastroenterol. 2023 Jul;61(7):862-933. German. doi: 10.1055/a-2060-1069. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37494073.

2 Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, Hunter H, Venter C, Spergel JM. Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. Clin Exp Allergy. 2019 Mar;49(3):269-284. doi: 10.1111/cea.13360. PMID: 30714219.

Anhang

Was ist der Behandlungsstandard bei o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die eosinophile Ösophagitis (EoE) ist in vielen Fällen eine chronische progrediente Erkrankung mit tiefen Auswirkungen auf die Wandstruktur des Ösophagus und damit auf die ösophageale Transportfunktion. Studien haben gezeigt, dass es nach Absetzen einer erfolgreichen Behandlung zur Remissionsinduktion innerhalb eines Jahres in ca. 50-60% zu Rezidiven kommt¹. Das Vorgehen ist im Einzelfall in der Praxis sowohl in Deutschland² als auch andernorts³ sehr vielfältig. Insofern ist es folgerichtig, die Notwendigkeit einer längerfristigen Behandlung zur Erhaltung einer Remission nach Akuttherapie zu prüfen.

Prinzipiell kommen für die Remissionserhaltung die gleichen Therapieoptionen infrage wie für die Akuttherapie zur Remissionsinduktion. Eine Langzeittherapie kann – unabhängig von der Wahl des Behandlungsregimes (s. u.) – bei schweren Fällen die Notwendigkeit von Dilatationen reduzieren⁴. Eine für die Langzeittherapie zugelassene Substanz gibt es in Deutschland allerdings bisher weder für Erwachsene noch für pädiatrische Patient:innen. Im Folgenden sollen die derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Wirksamkeit der Langzeittherapie für die einzelnen Optionen dargestellt werden.

Kinder und Jugendliche (1-11 Lebensjahre)

a. Topische Cortikosteroide (TCS)

Die Datenlage zur Langzeitanwendung ist derzeit noch wenig fundiert. Die praktische Erfahrung dieser rezidivfreudigen Erkrankung zeigt jedoch, dass bei Kindern- und Jugendlichen ohne erfolgreiche Toleranzinduktion auf das zuvor identifizierte Lebensmittelallergen aus Gründen der Lebensqualität eine Dauertherapie in reduzierter Dosierungsanwendung medizinisch sinnvoll ist. Hierbei sind jedoch die weiter unten beschriebenen Nebenwirkungen unbedingt zu beachten. Aus diesem Grund sollte die Dosierung der TCS-Therapie nach

¹ Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, et al: Rapid recurrence of eosinophilic esophagitis after successful treatment in the observation phase of a randomized, double-blind, double-dummy trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18:1483-1492

² Miehle S, von Arnim U, Schlag C, et al: Clinical management of eosinophilic esophagitis – a nation-wide survey among gastroenterologists in Germany Z Gastroenterol. 2019; 57:745-752

³ Eluri S, Iglesia IGA, Massaro M, et al: Practice patterns and adherence to clinical guidelines for diagnosis and management of eosinophilic esophagitis among gastroenterologists. Dis Esophagus 2020; 33:1-8

⁴ Schupack DH, Ravi K, Geno DM et al: Effect of maintenance therapy for eosinophilic esophagitis on need for recurrent dilatation. Dig Dis Sci 2021; 66:503-510

Erreichen der histologischen Remission auf eine Erhaltungstherapie halbiert werden⁵ (z.B. 2x 0,5 mg/d bei Kindern > 10 LJ und 2 x 0,25 mg/d bei Kindern < 10 LJ). Bei einer Langzeittherapie mit einer oralen Budesonidsuspension im Kindesalter kann erwogen werden, entweder intermittierend oder vor Beendigung der Therapie ACTH und Serumcortisol zu bestimmen, um eine Nebenniereninsuffizienz rechtzeitig zu erfassen.

b. PPI

Auch die Datenlage zu den PPI entspricht denen der Erwachsenen, eine Dauertherapie erweist sich als effizient. Aber auch hier ist im Langzeitverlauf ein Wirkverlust zu beobachten. Inwieweit sich eine Dosisreduktion in der Dauertherapie als gleichwertig darstellt, bleibt zudem offen.

c. Diät (Eliminationsdiät und Elementardiät)

Daten bzgl. der Langzeitwirkung eines diätetischen Therapieregimes, meist in Form einer 6-food-elimination diet oder einer Elementardiät, sind wie bei den Erwachsenen rar. Die Anwendung einer Elementardiät in Form einer flüssigen Aminosäurespezialnahrung ist nur für die Remissionsinduktion und im Langzeitverlauf allenfalls supportiv vorgesehen, da eine Reprovokation und im tolerablen Falle eine dauerhafte Wiedereinführung von auslösenden Lebensmittelallergenen angestrebt wird.

Ferner ist auf Dauer die praktische Umsetzbarkeit aufgrund des unzureichenden bzw. monotonen Geschmacks beeinträchtigt. Zusätzlich kann es bei sehr jungen Kindern unter Umständen aufgrund der ausschließlichen Nahrungszufuhr in flüssiger Form sogar die Ausprägung der Gesichtsmuskulatur und die Geschmacksprägung negativ beeinflussen⁶.

Die eosinophile Ösophagitis ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung. Insofern wird es in den meisten Fällen zu einer Langzeittherapie kommen. Diese kommt in erster Linie für diejenigen Patienten (unabhängig davon, ob es sich um Kinder, Jugendliche oder Erwachsene handelt) infrage, die

⁵ Oliva, S. et al. A 12-Week Maintenance Therapy with a New Prepared Viscous Budesonide in Pediatric Eosinophilic Esophagitis; Dig Dis Sci 2019;64,1571-1578.

⁶ Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. J Allergy Clin Immunol 2013;131:797-804

- eine strikturierende Verlaufsform der EoE aufweisen
- bereits eine erkennbare Reduktion der Motilität aufgrund fibrosierender Veränderungen der Ösophaguswand aufweisen
- bereits Komplikationen der EoE (wie eine Perforation) erlitten haben
- bereits in der Remissionsinduktion nur eine sehr zögerliche Reduktion der eosinophilen Infiltration unter TCS gezeigt haben
- Bereits nach dem Auslassversuch der Therapie ein klinisches und histologisches Rezidiv aufwiesen

In den genannten Fällen spricht alle klinische Erfahrung für den langfristigen und ausschließlichen Einsatz von TCS. Für die übrigen Patienten, bei denen unter TCS eine Remission erreicht wurde, ist ein Auslassversuch gerechtfertigt, aber es sollte nach 3-6 Monaten (bei symptomatischen Rezidiven unmittelbar) eine Überprüfung der Therapienotwendigkeit anhand der Symptomatik durchgeführt werden, aber stets verbunden mit einer endoskopisch-bioptischen Kontrolle, denn die Diagnose des Rezidivs allein aufgrund der Symptomatik ist unzuverlässig. Wenn eine Langzeittherapie mit TCS durchgeführt wird, sollte das Risiko einer Pilzbesiedlung im Ösophagus (ca. in 10%, häufig behandlungsbedürftig) und einer Suppression der Kortisolsekretion (ca. 2-3%) beachtet werden..

Wird bei Patienten – wiederum unabhängig vom Alter – durch PPI eine Remission erreicht, so kann aufgrund des minimalen Risikoprofils von PPI diese fortgeführt werden, aber gleichfalls kann alternativ auch ein Auslassversuch gemacht werden mit einer entsprechenden Kontrolle nach 3-6 Monaten. Findet sich dann ein Rezidiv, kann eine Behandlung wieder mit PPI aufgenommen werden.

Für das Vorgehen bei Non-Respondern bzw. Patienten mit Rezidiv unter fortlaufender Therapie gibt es derzeit kein Evidenz-basiertes Vorgehen. Allenfalls kann dann, wenn ein Rezidiv unter einer PPI-Langzeittherapie oder einer individuellen Eliminationsdiät auftritt, auf eine Behandlung mit einem TCS übergegangen werden. Sollten sich hierunter auch eine therapierefraktäre Situation ergeben, wären alternative Optionen notwendig. Es gibt inzwischen erste vielversprechende Studien zu einer zielgerichteten Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen zentrale Mediatoren der Entzündung auch in der Langzeittherapie bei Kindern ab dem 12. Lebensjahr mit EoE (Dupilumab)^{7,8}, weitere sind in der klinischen Studienphase⁹.

Die Dupilumab-Therapie bei aktiver EoE ist nach EMA- Zulassung und Fachinformation als eine „Last-Line“-Therapie anzusehen. EoE-Patienten kommen im klinischen Alltag und auch nach der aktuellen Leitlinie der DGVS für eine Dupilumab-Therapie in Frage, wenn zuvor die zur Verfügung

stehenden medikamentösen Therapien (PPI, diätetische Therapien, TCS) nicht zum Erreichen der o.g. Therapieziele geführt haben.

⁷ Rothenberg ME, Dellon ES, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, Lucendo AJ, Spergel JM, Sun X, Hamilton JD, Mortensen E, Laws E, Maloney J, Mannent LP, McCann E, Liu X, Glotfelty L, Shabbir A. Efficacy and safety of dupilumab up to 52 weeks in adults and adolescents with eosinophilic oesophagitis (LIBERTY EoE TREET study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug 31:S2468-1253(23)00204-2. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00204-2. Epub ahead of print. PMID: 37660704.

⁸ Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, Lucendo AJ, Spergel JM, Aceves S, Sun X, Kosloski MP, Kamal MA, Hamilton JD, Beazley B, McCann E, Patel K, Mannent LP, Laws E, Akinlade B, Amin N, Lim WK, Wipperman MF, Ruddy M, Patel N, Weinreich DR, Yancopoulos GD, Shumel B, Maloney J, Giannelou A, Shabbir A. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2022 Dec 22;387(25):2317-2330. doi: 10.1056/NEJMoa2205982. PMID: 36546624.

⁹ Dellon ES, Collins MH, Rothenberg ME, et al: Long-term efficacy and tolerability of RPC 4046 in an open-label extension trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19:473-483