



Mündliche Anhörung

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

hier: Dupilumab (D-917)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. August 2023
von 11:04 Uhr bis 11:54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Kurucz
Herr Dr. Heimann
Herr Azabdaftari
Frau Dr. Barz

Angemeldete Teilnehmende der **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Madisch
Frau PD Dr. von Arnim

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e. V. (DGAKI)**:

Frau Prof. Dr. Worm
Frau Dr. Reese

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Frau Kulchytska
Herr Cöster

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Frau Weller

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

Herr Dr. Müller
Frau Heidenblut

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Böhm
Frau Hohmann

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

Herr Bussilliat



Beginn der Anhörung: 11:04 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Jetzt haben wir Dupilumab, erneut ein neues Anwendungsgebiet, nachdem wir gerade schon eines hatten, jetzt Behandlung der eosinophilen Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, für die eine konventionelle Therapie nicht geeignet ist. Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juni 2023, zu der Stellungnahmen eingereicht haben: der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie und in einer gemeinsamen Stellungnahme die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung und die Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität. Wir haben eine Stellungnahme vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und von anderen pharmazeutischen Unternehmen: Pfizer, GlaxoSmithKline, Dr. Falk Pharma und Bristol-Myers Squibb.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland müssten anwesend sein Frau Dr. Kurucz, Herr Dr. Heimann, Herr Azabdaftari und Frau Dr. Barz, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Madisch und Frau PD Dr. von Arnim, für die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie Frau Professor Dr. Worm und Frau Dr. Reese, für Pfizer Pharma Frau Kulchytska und Herr Cöster, für GlaxoSmithKline Frau Weller und Frau Zimmermann,

(Frau Weller, GlaxoSmithKline: Die ist leider erkrankt.)

für Dr. Falk Pharma Herr Dr. Müller und Frau Heidenblut, für Bristol-Myers Squibb Frau Böhm und Frau Hohmann sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen. Wer macht das, Sie wieder, Frau Kurucz? Bitte schön.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, hier vor dem Gremium Stellung zu nehmen. Zunächst möchte ich Ihnen gerne unsere Delegation für die eosinophile Ösophagitis vorstellen. Mit mir zusammen hier in Berlin sind Herr Dr. Heimann. Er verantwortet die Medizin im Bereich Immuno-Gastroenterologie. Herr Azabdaftari und Frau Dr. Barz waren maßgeblich für das Nutzendossier und die Stellungnahme verantwortlich. Mein Name ist Reka Kurucz, und ich leite den Bereich evidenzbasierte Medizin für die Immunologie bei Sanofi.

Es geht jetzt um Dupilumab in der Indikation eosinophile Ösophagitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, 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, EoE, ist eine chronische Entzündung der Speiseröhre, die durch eine Typ-2-Inflammation getrieben wird. Endoskopisch zeigt sich diese Entzündung an Strikturen, also Verengungen der Speiseröhre. Der Leidensdruck der Patienten ist enorm. Sie müssen sich vorstellen, die Betroffenen haben beim Essen das Gefühl, dass Nahrung in ihrer Speiseröhre steckenbleibt und sie zudem nicht genug Luft bekommen. Die Leitsymptome der EoE umfassen starke Schluckbeschwerden, die Dysphagie, 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. Bestimmte Nahrungsmittel und das Essen in

Gesellschaft werden vermieden. Die Patienten sind dadurch in sozialen Aktivitäten eingeschränkt und können infolgedessen psychosoziale Probleme entwickeln.

Dupilumab ist die erste innovative Systemtherapie zur Behandlung der EoE. Vor der Zulassung von Dupilumab waren die Behandlungsoptionen sehr limitiert. Therapiestandard waren orale topische Kortikoide, TCS, und Hochdosis-Protonenpumpeninhibitoren, PPI. Die Patienten im Anwendungsgebiet von Dupilumab haben diese konventionelle medikamentöse Therapie bereits ausgeschöpft oder kommen dafür nicht in Frage. Die Therapie mit PPI und TCS kann lediglich fortgeführt werden, damit sich die Erkrankung im Idealfall nicht wieder verschlechtert. Entsprechend der medizinischen Praxis hat der G-BA im Beratungsgespräch im Mai letzten Jahres als zVT für alle Patienten im Anwendungsgebiet eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt, wobei PPI und Budesonid, also TCS, als geeignete Komparatoren benannt wurden. In der Phase-III-RCT EE1774 wurde Dupilumab in genau diesem mit konventioneller medikamentöser Therapie vorbehandelten Patientenkollektiv untersucht.

Bei allen Patienten haben PPI bereits versagt. 74 Prozent der Patienten waren außerdem mit TCS vorbehandelt und zeigten dennoch eine aktive Erkrankung. Während der Studie konnten die Patienten in beiden Studienarmen PPI als Begleittherapie fortsetzen. Nach Ermessen des Prüfarztes und nach patientenindividuellem Bedarf waren unter anderem TCS und Oesophagus Dilatationen jederzeit während der Studie möglich. Aus unserer Sicht ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Studie adäquat umgesetzt.

Aufgrund einer Änderung der zVT nach Einreichung des Nutzendossiers hat das IQWiG die hochwertige Evidenz der Phase-III-RCT EE1774 jedoch nicht bewertet. Ich möchte betonen, dass diese Änderung rein formal begründet ist. Am allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse hat sich seit der Beratung nichts geändert, weshalb die Änderung aus unserer Sicht zum damaligen Zeitpunkt vielleicht formal richtig gewesen sein mag, jedoch keineswegs sachgerecht ist. Mit Inkrafttreten des Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetzes fallen die oben erwähnten formalen Kriterien weg, und es kommen zudem auch wieder Off-Label-Therapien als zVT in Betracht.

Ich möchte daher die wichtigsten Ergebnisse der Studie EE1774 kurz zusammenfassen. In der Metaanalyse der Studie EE1774 über 24 Wochen sehen wir statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Dupilumab in zahlreichen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten und in der Lebensqualität. Die Wahrscheinlichkeit, unter Dupilumab eine klinisch relevante Verbesserung der Dysphagie, also der Schluckbeschwerden, zu erreichen – gemessen mit dem patientenberichteten Fragebogen DSQ –, war doppelt so hoch wie im Placeboarm, jeweils zusätzlich zu Vor-, Begleit- und Notfalltherapie. In dem Patientenkollektiv, das mit konventioneller medikamentöser Therapie nur unzureichend kontrolliert werden konnte, waren 41 Prozent unter Dupilumab-Therapie symptomfrei. Die Linderung dieser schwerwiegenden Symptome spiegelt sich in einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität wieder. Gleichzeitig zeichnet sich Dupilumab durch ein sehr gutes und bekanntes Sicherheitsprofil aus.

Zusammenfassend sollten diese eindrücklichen Ergebnisse, für die wir anhand der im Dossier dargestellten Metaanalyse mit der Phase-III-RCT EE1774 einen Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet haben, für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Die sachgerechte zVT, Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit PPI und TCS, ist dabei adäquat umgesetzt worden. Die in der Studie beobachteten konsistenten Vorteile, die eine Verringerung der Symptomlast und eine Verbesserung der Lebensqualität unter Dupilumab zeigen, bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen von Dupilumab. – Ich freue mich nun auf die Diskussion und bedanke mich für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Kurucz. – Meine erste Frage geht wieder an die Kliniker und knüpft an das, was Sie zur zVT ausgeführt

haben. Welche Therapieoptionen neben Dupilumab stehen für die Patientinnen und Patienten mit EoE zur Verfügung, für die eine konventionelle Therapie nicht in Frage kommt? Gibt es eine Möglichkeit, einzuschätzen, wie die in der Studie durchgeführte Therapie mit Hochdosis-PPI einzuschätzen ist? Entspricht dieses Vorgehen der klinischen Praxis, wie Sie es in der Versorgungsrealität sehen? Das wäre etwas, was mich interessieren würde. – Herr Professor Dr. Madisch hat sich als Erster dazu gemeldet. Herr Madisch, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Madisch (DGVS): Erst einmal vielen Dank, dass ich hier sprechen darf. Wir haben von der DGVS seit Juli eine Leitlinie Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis publiziert. Vielleicht an der Stelle vorweg zum Krankheitsbild, weil auch im IQWiG-Report immer wieder von einer symptomatischen Behandlung von Refluxbeschwerden die Rede ist: An der Stelle muss man sagen, die Refluxkrankheit, auch wenn wir es in einer Leitlinie besprochen haben, und die eosinophile Ösophagitis sind zwei unterschiedliche Krankheitsentitäten. Das ist wichtig. Die können koexistieren. Das heißt, ein EoE-Patient, der vielleicht begleitend Refluxbeschwerden hat oder eine Refluxkrankheit, den behandelt man mit einem PPI, aber das ist keine Behandlung der EoE. – Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt ist auch wichtig. Wir gehen nachher in der Diskussion vielleicht noch auf die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care ein. Eine aktive EoE, sprich: mit einer ausgeprägten dysphagischen Symptomatik, mit histologischen und endoskopischen Veränderungen, muss und soll behandelt werden, weil es, wenn man sie nicht behandelt, zu einem zunehmenden fibrosierenden Verlauf der Speiseröhre mit den entsprechenden Komplikationen kommt. Das heißt, nichts zu tun oder Best Supportive Care ist da keine Option. Das haben wir in der Leitlinie klar gesagt. In der Leitlinie haben wir einen Algorithmus festgelegt, wie wir vorgehen. Dabei sind ganz klar die topischen Steroide im Sinne einer Sollte-Empfehlung. Da haben wir die beste Evidenz durch placebokontrollierte Studien und Metaanalysen. Das ist die primäre Therapie.

PPI und Eliminationsdiät sind Kann-Empfehlung, weil die Datenlage nicht so gut ist. Insofern ist das klar im Algorithmus geregelt. Nur wenn diese Therapien ausgeschöpft sind und der Patient eine aktive EoE hat, kommt der Antikörper ins Spiel. Das ist im Grunde genommen der Stellenwert für diese Patienten. Dann werden sie indikationsgerecht mit dem Antikörper behandelt. – Das vielleicht in Kürze. Wir gehen in der Diskussion sicherlich noch auf die zweckmäßige Vergleichstherapie ein.

Sie haben im IQWiG-Report die eine zweckmäßige Begleittherapie mit Budesonid. Das Thema Budesonid ist bei den Patienten schon durch, wenn wir an den Antikörper denken. Best Supportive Care ist bei einem Patienten mit aktiver EoE keine Option, weil Nichtstun zu einem Problem im weiteren Verlauf führt. Es gibt gute Daten, die zeigen, zunehmende Bolusobstruktion – – Das ist jetzt Zufall. Heute um 9 Uhr hatten wir eine Patientin mit einem Bolus, den wir endoskopisch entfernen mussten. Das ist eine Notfallindikation, sie führt in die Notaufnahme, zum stationären Aufenthalt und ist deshalb für die Patienten keine Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Madisch. – Frau Doktor von Arnim, Sie haben sich als Nächste gemeldet.

Frau PD Dr. von Arnim (DGVS): Vielen Dank, dass ich ein Statement abgeben darf. Ich möchte nicht wiederholen, was Herr Professor Madisch gesagt hat. Es ist so, dass Budesonid eine sehr gute, effektive Therapie ist. Wir haben aber tatsächlich steroidrefraktäre Patienten zu verzeichnen, entdecken diese häufig durch die Kontrolluntersuchungen, die wir durchführen, nicht unbedingt, dass sie mit Dysphagie symptomatisch geworden sind, sondern dass sie eine zugrunde liegende weitere eosinophile Aktivität in den histologischen Präparaten aufweisen. Diese Patienten sind wieder mit einer Reinduktionstherapie mit dem Budesonid zu behandeln. Wenn das nicht funktioniert, würde das Dupilumab bei diesen Patienten eine effektive und gute Therapieoption darstellen.

Des Weiteren ist – wir haben ungefähr fünf Jahre lang das topische Kortikosteroid Budesonid von der Firma Falk zur Verfügung –, dass wir in dieser Zeit häufiger sehen, dass es Patienten gibt, die einen sekundären Wirkverlust auf das Budesonid entwickeln. Den Mechanismus dahinter verstehen wir noch nicht. Aber auch diese Patienten sind dann mit dem Antikörper Dupilumab effektiv zu behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Doktor von Arnim. – Frau Professor Worm, Sie haben auch die Hand gehoben, bevor ich in die Fragerunde gehe.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Herzlichen Dank. Ich möchte aus allergologischer Sicht den Blick etwas weiter in dem Sinne für Sie aufmachen, dass wir die eosinophile Ösophagitis als immunologische Erkrankung des TH2-Komplexes sehen müssen, wie auch zum Beispiel das allergische Asthma oder die atopische Dermatitis, wo wir vergleichbare Situationen haben. Es gibt Patienten, die nicht ausreichend auf topische Steroide ansprechen und für die im Sinne einer Therapieeskalation eine Therapiemöglichkeit offenstehen würde, die erstens Systemtherapie wäre – nebenwirkungsarme Systemtherapie, wie wir aus der atopischen Dermatitis wissen – und die zudem in den Pathomechanismus der Erkrankung eingreift und die Strikturen und solche Veränderungen, also sekundäre Folgen – – Dafür fehlen allerdings, glaube ich, noch gute Langzeitdaten, aber wir haben einen guten Grund dafür, dass wir hier einen Disease Modifier haben. Es wäre eine innovative Therapie für schwer betroffene Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Worm. – Frau von Arnim, Sie haben sich noch einmal gemeldet, dann gehe ich in die Fragerunde.

Frau PD Dr. von Arnim (DGVS): Vielen Dank für den Hinweis, Frau Professor Worm. Es ist so, dass Patienten mit einer EoE in circa 70 bis 85 Prozent unter allergischen Komorbiditäten wie allergisches Asthma, Rhinokonjunktivitis oder atopischer Dermatitis leiden und man in diesem Setting, wenn man den Antikörper einsetzt, die allergische Komorbidität gleich mitbehandelt. Das kann durchaus einen Vorteil für die Patienten darstellen, mit einer Therapie eventuell zwei allergische Erkrankungen zu behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Preukschat vom IQWiG, dann Frau Afraz von der KBV und Frau Witt vom GKV-SV. Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Vielen Dank. Ich möchte vorab eine Anmerkung zu der Aussage machen, die vonseiten der Kliniker getroffen wurde, dass Budesonid in der Indikation keine zVT sein kann. In der Tat lautet der Zulassungstext, dass es hier um Patienten geht, die durch eine konventionelle medikamentöse Therapie unzureichend therapiert sind. Wir haben in dem Zuge extra eine Anfrage bei der Zulassungsbehörde Paul-Ehrlich-Institut vorgenommen. Das ist in dem Teil der Dossierbewertung, in dem es um die Patientenzahlen geht, auf Seite 9 beschrieben. Sie hat uns bestätigt, dass Dupilumab auch für die Patientinnen und Patienten indiziert ist, die auf lediglich eine konventionelle Therapie, das heißt PPI oder TCS, unzureichend angesprochen haben. Das heißt, Dupilumab ist auch für Patienten indiziert, die bisher ausschließlich mit PPI therapiert wurden, unzureichend therapiert waren, und für diese Gruppe ist aus unserer Sicht Budesonid die adäquate Vergleichstherapie.

Wir sehen nach wie vor deshalb ein großes Problem mit der vorgelegten Studie, weil hier ein Anteil von mindestens 30 Prozent – genau wissen wir es nicht, vermutlich ist es aber rund die Hälfte der Patienten – enthalten ist, die noch kein Budesonid bekommen haben und die dieses deshalb in der Kontrollgruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten sollten. – Das vielleicht vorab, um noch einmal diese Frage, zu erklären was die adäquate Vergleichstherapie ist. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich habe Wortmeldungen dazu, zum einen von Frau Kurucz und von Herrn Professor Madisch. Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Herr Azabdaftari wird die Frage beantworten.

Herr Azabdaftari (Sanofi-Aventis): Ich wollte mich gerne zu der Frage von Frau Preukschat bezüglich des Anwendungsgebietes von Dupilumab äußern. Wie wir im Anwendungsgebiet schreiben, ist Dupilumab nach konventionellen medikamentösen Therapien zugelassen. Dieses ist, wie in der Fachinformation beschrieben, sowohl mit PPI und TCS zusammengefasst. Ich möchte auf die EMA-Zulassung hinweisen, wo im Zuge des EPAR auch die konventionellen medikamentösen Therapien mit PPI und TCS beschrieben sind. Diese Interpretation – ich vermute, deshalb melden sich die medizinischen Experten – ist in der Leitlinie im aktuellen Therapiealgorithmus so dargestellt. Auch wenn man im englischen Label nachschaut, was von der EMA entsprechend zugelassen wurde, sieht man, dass dort unter den konventionellen medikamentösen Therapien sowohl PPI und TCS umfasst sind. Dementsprechend sehen wir es sowohl auf der Grundlage des Anwendungsgebietes als auch der aktuellen S2k-Leitlinie durchaus als sachgerecht an, die Patientenpopulationen auf Patienten einzuschränken, die auf PPI und TCS nicht angesprochen haben.

Ich möchte noch zum zweiten Teil der Frage kommen, in dem Sie bezüglich der Anteile an TCS, also topischen Kortikosteroid-Vortherapien, eine Frage gestellt haben. Tatsächlich waren die Zahlen bisher noch nicht klar. Im Dossier finden Sie anscheinend aber die Anteile. 71 Prozent. Also haben im Grunde genommen fast alle Patienten in der Studie bereits eine TCS-Vortherapie gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Professor Madisch. – Frau Dr. von Arnim.

Herr Prof. Dr. Madisch (DGVS): Ich möchte das bestätigen. Im Algorithmus ist klar hinterlegt, wie wir das im klinischen Alltag tun sollen. Es gibt nicht entweder/oder, sondern die Patienten müssen im Grunde genommen die Therapien hinter sich haben, TCS als Sollte-Empfehlung, weil wir dazu die besten Daten und ein sehr gutes Ansprechen haben. Die meisten Patienten haben den PPI schon hinter sich. Es gibt aber keine placebokontrollierten Studien. Das ist bei der EoE im Übrigen auch Off-Label. Trotzdem gibt es die Empfehlung. Wenn das beides nicht wirkt – plus/minus Eliminationsdiät –, dann kommt eine Dupilumab-Therapie infrage, beides nicht. Dass ein Patient einen PPI hat, darauf mit einer EoE nicht anspricht und dann gleich mit einem Antikörper behandelt wird, das kommt im klinischen Alltag nicht vor. Das soll auch so nicht sein und da ist der Algorithmus klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Doktor von Arnim.

Frau PD Dr. von Arnim (DGVS): Das hat sich jetzt erledigt, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann habe ich Frau Afraz von der KBV, Frau Witt und wieder Frau Preukschat.

Frau Afraz: Ich habe auch eine Frage bezüglich der Konkretisierung der zVT. Meine erste Frage ist: Was hat man, bevor Dupilumab in dieser Indikation zugelassen war, mit Patienten gemacht, die Budesonid bekommen haben, von denen ein großer Teil vielleicht nicht hinreichend darauf angesprochen hat, wenn man gemerkt hat, dass Budesonid nicht reicht? Deshalb ist man sicherlich froh, dass es das Dupilumab jetzt gibt. Hat man das trotzdem fortgeführt, weil man nichts anderes hatte, oder hat man sich entschieden, man hat es probiert, es ist nicht hinreichend wirksam, man lässt es? Das ist meine erste Frage, wie es vor Dupilumab war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Madisch und Frau von Arnim.

Herr Prof. Dr. Madisch (DGVS): Das ist eine berechtigte Frage, was mit den Patienten gewesen ist. Wenn die Patienten teilweise angesprochen haben, dann hat man die TCS-Therapie mit den entsprechenden Ernährungseinschränkungen fortgesetzt. Wenn die Patienten überhaupt nicht angesprochen haben, dann hat man die TCS-Therapie abgesetzt, weil es keinen Sinn macht, eine Therapie fortzusetzen. Dann wurde es für die Patienten wirklich schwierig. Durch Ernährungsintervention hat man es auch versucht. Eliminationsdiät ist schwierig durchzuhalten, haben wir gerade gehört. Das war eine unbefriedigende

Situation für die Patienten. Das heißt, sie mussten weiter mit ihrer Nahrungsaufnahmeeinschränkung leben, hatten weiter eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität und das Risiko einer Bolusobstruktion. Man hatte für diese Patienten wirklich keine Option. Das war für die Patienten sehr schwierig. Wir mussten sie engmaschig im Blick haben. Aber es gab keine zusätzliche Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau von Arnim, Frau Professor Worm und Frau Reese. Frau Dr. von Arnim, bitte.

Frau PD Dr. von Arnim (DGVS): Vielen Dank für diese Frage. Es ist tatsächlich für uns unbefriedigend gewesen. Es ist teilweise auch so, dass man, wenn die Patienten aufgrund einer weiterhin aktiven EoE tatsächlich bolusobstruktive Ereignisse hatten, versucht hat, die Patienten mit einer systemischen Steroidtherapie in eine Remission zu bekommen. Das ist sehr unbefriedigend, weil wir alle wissen, welche Nebenwirkungen die systemischen Steroidtherapien haben. Wir versuchten dann, die Steroide zu tapern und auf eine Dosis unterhalb der Cushing-Dosis zu kommen, um sie in einer Remission zu halten. Das ist aber für die in der Regel sehr jungen Patienten keine Langzeittherapie im Sinne des Erhaltens der Remission.

Die andere Sache ist, dass diese Patienten dann in ein Remodeling gehen, Stenosen entwickeln und dann eventuell endoskopische Dilatationstherapien über sich ergehen lassen müssen, womit man die Komplikation der Erkrankung zwar behandelt, aber nicht die zugrunde liegende eosinophile Inflammation. Als Dupilumab für die anderen Indikationen zugelassen gewesen ist – bei allergischen Komorbiditäten konnte ich das rechtfertigen –, habe ich das diesen Patienten Off-Label schon gegeben, damit ich sie in Remissionen bekomme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Arnim. – Frau Professor Worm und anschließend Frau Dr. Reese. Frau Worm.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Ich kann mich eigentlich kurzhalten. Die Kollegin hat es eben gesagt. Patienten, die nicht ausreichend auf eine topische Therapie mit Steroiden ansprechen, bekommen eine Systemsteroidtherapie. Das kann man entweder als Intervalltherapie machen, um Steroide zu sparen, oder als Langzeitsystemtherapie mit Tapering, so viel wie nötig. Aber wir alle wissen, dass das keine optimale Lösung für diese Patienten ist, weil sie mit zahlreichen Nebenwirkungen behaftet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Worm. – Frau Dr. Reese.

Frau Dr. Reese (DGAKI): Ich wollte kurz diesen Arm Ernährung hereinbringen, der hier an der Seite mitläuft. Patienten bekommen häufig abgeraten, Steroid langfristig anzuwenden, auch topisch. Die gehen dann oft verzweifelt auf den Ernährungsarm. Wenn Sie sich einmal klarmachen, was eine Six-Food-Diet oder Six-Food-Elimination-Diet heißt, dann nehmen die wirklich alle Grundnahrungsmittel und die für die effektive Versorgung, Nährstoffdeckung notwendigen Nahrungsmittel heraus. Das ist für eine Initialtherapie über sechs Wochen sicherlich einmal über eine kurze Zeit machbar, aber keine Dauertherapie. Das heißt, wir haben Menschen, bei denen das topische Steroid nicht anspricht, die auch mit zusätzlicher Protonenpumpenhemmertherapie häufig nicht erfolgversprechend behandelt werden können, die dann aus lauter Verzweiflung in eine Eliminationsdiät geschickt werden oder selber gehen, die dann auch noch dafür sorgt, dass sie nicht bedarfsdeckend ernährt werden können, weil sie diese Therapie auf lange Zeit in der Ausweitung nicht bedarfsdeckend hinbekommen können. Das geht dann nur noch mit Spezialnahrung, das heißt mit Flüssignahrung, die wiederum weder vom Geschmack noch vom Sozialen akzeptabel ist und die Patienten massiv einschränkt. Insofern denke ich, dass es wirklich wichtig ist, ein Medikament für Menschen zu haben, die wir mit der konventionellen Therapie nicht erfolgversprechend oder zufriedenstellend einstellen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Reese. – Jetzt zurück zu Frau Afraz. Das war der erste Teil Ihrer Frage. Sie hat noch weitere.

Frau Afraz: Genau. können Sie einschätzen, wie groß der Anteil derjenigen ist, die erst einmal weiter mit Budesonid behandelt werden – aus ihrem Bauchgefühl kann man sicherlich keine konkreten Zahlen sagen –, und derjenigen, bei denen Sie sagen, eigentlich haben wir alles ausprobiert, selbst das Budesonid, auch systemisch alles ausgereizt, nichts funktioniert mehr. Wie groß würden Sie diese Gruppen einschätzen? Ich frage mich immer noch, was die richtige zVT in dieser Situation wäre. Es ist nicht einfach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Madisch.

Herr Prof. Dr. Madisch (DGVS): Dazu müssen wir nur in die entsprechenden Studien, auch Langzeitstudien, und die Ansprechraten unter TCS schauen. Sie liegen bei bis zu 85 Prozent. Das heißt, da haben wir schon mal 15 Prozent, die weiterhin ein Problem haben. Die Ansprechraten unter dem Protonenpumpenblocker – es gibt keine placebokontrollierten Studien, aber große Pfeilsammlungen – liegen bei etwa 50 Prozent, eher noch niedriger, und die Ansprechraten unter einer schwierigen, auch dauerhaften Eliminationsdiät liegen so um 65 Prozent. Dann haben Sie in etwa eine Richtung, über welche Patientengruppen wir sprechen. Wenn wir alle zusammennehmen, sind es etwa 15 Prozent, die weiterhin ein Problem haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Worm.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Ich kann mich auch hier wieder nur den Worten anschließen. Ich hätte ebenfalls gesagt, round about 10 Prozent sind vergleichbare Größen, die wir auch vom Asthma, von der atopischen Dermatitis kennen. Es ist nicht die große Anzahl der Patienten, die am Ende des Tages das Biologikum benötigen, sondern die chronisch rezidivierenden, schwer verlaufenden Patienten benötigen diese Therapie und profitieren dann auch davon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Frau Afraz, ist die Frage beantwortet?

Frau Afraz: Ja. Das hat schon einmal weitergeholfen. Eine letzte Frage noch zu diesem Stellenwert, jetzt den PPI. Ich habe verstanden, dass diese Hochdosis-Therapie ausprobiert wird, dass aber die PPI als Symptomkontrolle in diesem Anwendungsgebiet keine vorrangige Rolle spielt; das, was wir im Moment noch im Hinweis verortet haben. – Diese Frage noch abschließend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Doktor von Arnim.

Frau PD Dr. von Arnim (DGVS): In der Regel läuft es so, dass die PPI-Medikation den Patienten schon vom Hausarzt gegeben wird. Meist ist das unterdosiert, und die Diagnose der EoE ist noch nicht gestellt worden. Dann werden sie hoffentlich gastroskopiert, bekommen ihre Probeentnahmen aus dem Oesophagus, haben eine eosinophile Entzündung und können dann mit einer Hochdosis-PPI-Therapie, das heißt zweimal 40 Milligramm über mindestens acht bis zwölf Wochen, therapiert werden. Dann muss eine ÖGD mit Probe-Biopsie-Entnahme erfolgen, um zu sehen, ob die Patienten klinisch-histologisch angesprochen haben, ob eine Remission erzielt ist. Das ist in der Regel unter einer Hochdosis-Therapie mit PPI in ungefähr 50 Prozent, Herr Professor Madisch sagte es gerade, der Fall.

Es ist in diesem Fall das Setting, dass die PPI eingesetzt werden, um die eosinophile Inflammation über den Eotaxin-Mechanismus zu kontrollieren. Es geht nicht darum, letztendlich Reflux-Symptome zu behandeln, sondern es ist in diesem Fall eine Kann-Empfehlung der deutschen Leitlinien, dass die EoE damit behandelt werden kann oder versucht wird, sie in eine Remission zu bringen. Wie gesagt, die Sollte-Empfehlung hat die TCS Medikation bei diesen Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Arnim. – Das war okay, Frau Afraz.

Frau Afraz: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Witt und Frau Preukschat. Frau Witt, GKV SV.

Frau Dr. Witt: Sie haben die Leitlinien schon angeführt. Dort stand im Therapieschema angegeben: „gegebenenfalls Kombination“. Für welche Patienten kommen Kombinationstherapien aus PPI/TCS in Frage? Oder ist das bezogen auf die Eliminationsdiät? Ich hätte noch eine zweite Frage: Spielt die Striktur als Entscheidungskriterium bei den Erwachsenen eine Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. – Herr Professor Madisch.

Herr Prof. Dr. Madisch (DGVS): Kombinationen sind erlaubt und möglich. Wenn man mit einer Kombination TCS/PPI eine Krankheitskontrolle hinbekommt, dann ist das ein gutes Ergebnis. Aber wie wir schon mehrfach erwähnt haben, ist die PPI-Therapie eigentlich bei vielen schon durch und unwirksam. Dann wird sie abgesetzt. In der Kombination haben wir dann keinen zusätzlichen Therapieeffekt. Die Kombination mit Eliminationsdiät ist auch möglich. Das machen die Patienten parallel. Aber damit haben wir im Grunde genommen nur Ansprechraten von 60 Prozent. Insofern ist das erlaubt und wird auch gemacht. Wenn das nicht wirkt und wenn wir keinen Erfolg haben, kommt die Biologikatherapie infrage.

Die Striktur ist im Grunde genommen die schlechteste Situation für die Patienten. Sie ist kein Entscheidungskriterium. Sie zeigt nur an, dass wir handeln müssen. Dann machen wir Dilatation, aber dann müssen wir auch die Inflammation kontrollieren, damit es nicht zu rezidivierenden Strikturen kommt. Aber die Strikturen selber als Indikation Biologikatherapie versus keine Biologikatherapie oder andere Therapie ist letztlich nicht die Grundlage. Aber sie zeigt, dass die Krankheit fortgeschritten ist, dass vielleicht auch länger keine Therapie erfolgte und dass dann so oder so konsequent eine Therapie erfolgen muss, mit welcher Therapieoption auch immer. Aber das sind die fortgeschrittenen Patientenbefunde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Madisch – Frau Doktor von Arnim.

Frau PD Dr. von Arnim (DGVS): Prinzipiell schließe ich mich Herrn Professor Madisch an, obwohl eine Kombinationstherapie aus der Zeit kommt, als wir im Grunde genommen noch nichts anderes als Monotherapie hatten. Wenn zum Beispiel ein Patient auf einen PPI nicht angesprochen hat, braucht man den PPI nicht zusätzlich in Kombination mit einem topischen Kortikosteroid zu geben. Hat der Patient zum Beispiel auf eine Steroidtherapie nur partiell angesprochen und man sagt, es ist von den histologischen Markern her etwas besser, wenn wir jetzt vielleicht noch zusätzlich eine Eliminationsdiät dazugeben, können wir vielleicht eine komplette Remission erreichen, dann ist das möglich, aber nicht Sinn der Therapie, sondern wenn, dann möchten wir eine Monotherapie im Sinne der erwähnten Therapieoptionen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Arnim. – Frau Witt, ist die Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Witt: Ja, vielen Dank. Wenn ich eine kurze Nachfrage stellen dürfte?

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

Frau Dr. Witt: Sie haben vorhin gesagt, auch bei Patienten, die auf TCS nicht ausreichend angesprochen haben, würde man zu einem späteren Zeitpunkt eine Retherapie versuchen, wenn es das Dupilumab nicht gäbe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau von Arnim.

Frau PD Dr. von Arnim (DGVS): Wir fangen an, mit einem TCS über acht bis zwölf Wochen zu therapieren. Wir kontrollieren dann die Klinik, Endoskopie und die Histologie. Ist der Patient in einer Remission, was heißt, dass der Cut-Off von weniger als 15 Eos pro high power field

ist, was uns der Pathologe zu liefern hat, ist es in Ordnung. Dann gehen wir auf eine erhaltungstherapeutische Dosis mit einem Milligramm einmal täglich oder 0,5 Milligramm zweimal täglich zurück. In dieser erhaltungstherapeutischen Phase würde man nach drei Monaten den Patienten kontrollieren und schauen, ob er tatsächlich in einer histologischen Remission ist. Wenn das weiterhin so ist, läuft der Patient auf der Erhaltungstherapie weiter. Ein partielles Ansprechen ist im Grunde genommen so, dass er endoskopisch besser ist, von der Klinik her besser ist, aber histologisch nicht, wenn er einen Schwellenwert von 15 Eos pro high power field erreicht hat. Wenn man nach acht Wochen geschaut hat, würde man sagen, wir verlängern die Induktionstherapie über weitere vier Wochen und schauen dann noch einmal nach, ob die histologische Remission erreicht worden ist. Ist das nicht der Fall, muss man sagen, es ist ein TCS-refraktärer Patient, der auf das Medikament nicht anspricht. Dann muss man diesen Patienten auf eine andere effektive Therapie zur Remissionsinduktion einstellen. Das wäre in diesem Fall das Biologikum Dupilumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Arnim. – Frau Professor Worm, bitte.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Die Kollegin hat alles gesagt. Ich ziehe meine Meldung zurück. Danke.

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

Frau Dr. Witt: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Ich würde gerne darauf zu sprechen kommen, inwiefern die vom pU vorgelegte Studie für die Nutzenbewertung geeignet ist und das Statement machen, dass wir das Problem sehen, dass zum einen TCS, besonders Budesonid, in der Studie verboten war bzw. nur als Notfalltherapie eingesetzt werden konnte. Es ist aus unserer Sicht keine adäquate Vergleichstherapie, eine Notfalltherapie einzuleiten, bei der man weiß, der Patient wird automatisch in der Auswertung als Therapieversager gewertet. Das ist eine erhebliche Hürde. Nicht alle Patienten hatten bereits TCS erhalten, bevor sie in die Studie kamen. Ein relevanter Anteil, 26 Prozent im Kontrollarm, hat noch kein TCS erhalten. Es ist unklar, ob es bei denen, die das bekommen haben, Budesonid oder Fluticason war. Aber 26 Prozent hatten noch kein TCS und hatten den auch nicht ab Studienbeginn als Therapie zur Verfügung. Das ist aus unserer Sicht ein relevanter Mangel der Studie. – Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt ist, dass bei allen Patienten nach acht Wochen eine Hochdosis-PPI-Therapie versagt haben musste. Das war ein Einschlusskriterium. Dennoch wurde die, wenn sie zu Studienbeginn bestand, bei den Patienten über 24 Wochen ohne eine Dosisreduktion fortgeführt. Das entspricht, wie wir heute gehört haben, nicht den Vorgaben in der Leitlinie, die nach acht bis zwölf Wochen eindeutig eine Reevaluation vorsehen.

Das heißt, wir haben hier zwei große Probleme: das Verbot von Budesonid und das zwangsweise Fortführen der Hochdosis-PPI-Therapie, sodass diese Studie aus unserer Sicht nicht für eine Nutzenbewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Dazu Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Wir werden die Fragen mehrstufig beantworten. Herr Azabdaftari beginnt.

Herr Azabdaftari (Sanofi-Aventis): Bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie wollten wir noch einmal erwähnen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, Therapie nach Maßgabe des Arztes mit PPI und TCS als Komparatoren, durchaus durch die Vor-, Hintergrund- und Notfalltherapie aus unserer Sicht adäquat umgesetzt ist. Wie Sie erwähnt haben, Frau Preukschat, hatten alle Patienten zu

Studienbeginn bereits eine Therapie mit Hochdosis-PPI hinter sich, entweder in der Vergangenheit oder während der Screeningphase. Fast alle Patienten, nämlich 71 Prozent, hatten bereits eine TCS-Vortherapie. Dennoch wiesen die Patienten eine aktive EoE zum Studien-Einschluss auf.

Bezüglich der Notfalltherapie war es im Ermessen des Prüfarztes über den gesamten Studienzeitraum möglich, den Patienten patientenindividuell unter anderem topische Kortikosteroide und/oder Ösophagus Dilatationen zu verordnen, sofern nicht tolerierbare Symptome aufgetreten sind. Wie Sie in der Stellungnahme gesehen haben, hatten wir Supportivanalysen einer Teilpopulation angefügt, die in der Vergangenheit bereits unzureichend auf TCS angesprochen hat. In diesen Analysen sieht man, dass die TCS-vorbehandelte Patientenpopulation wie die gesamte Studienpopulation im gleichen Ausmaß von einer Therapie mit Dupilumab profitiert. – Das ist unser Statement in Bezug auf die Umsetzung der zVT. Zur Frage der Vergleichbarkeit der TCS bzw. den PPI verweise ich an Herrn Heimann.

Herr Dr. Heimann (Sanofi-Aventis): Zunächst greife ich die Aussage auf und sage, dass 43 Prozent der Patienten Budesonid erhalten haben. Dann sollte berücksichtigt werden, dass Dellon et al. 2019 eine valide und aussagekräftige Placebo-randomisierte Kontrollstudie geführt hat, um Fluticason und Budesonid miteinander zu vergleichen. Hier hat sich ergeben, dass die Darreichungsform von Fluticason und Budesonid bzw. die beiden Wirkstoffe in ihren jeweiligen Darreichungsformen in ihrer Wirksamkeit und Sicherheit vergleichbar sind, weshalb wir an der Stelle von TCS sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Ich habe eine letzte Anmerkung dazu: Auch die TCS-vorbehandelte Population ist in dieser Studie nicht adäquat therapiert, weil das Fortführen dieser Hochdosis-PPI-Therapie über 24 Wochen ohne erlaubte Dosisreduktion aus unserer Sicht keine adäquate Vergleichstherapie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu hat sich noch einmal Frau Kurucz gemeldet, und dann sollten wir die Diskussion beenden. Die werden wir am Ende zu entscheiden haben.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Herr Heimann hat noch eine Ergänzung dazu.

Herr Dr. Heimann (Sanofi-Aventis): Ich möchte gerne zwei Dinge ergänzen: Zum einen wird zur Remissionsinduktion bei der EoE von der deutschen S2k-Leitlinie Hochdosis-PPI empfohlen. Diese wiederum sollen im Behandlungszeitraum hochdosiert weitergegeben werden, da eine kombinierte histologische und klinische Remission vor allem bei Hochdosis-PPI-Behandlung vorliegt und bei niedrigeren Dosierungen weniger wird. Hinzufügen würde ich gerne noch, dass zu beachten ist, dass beim Absetzen von PPI Komplikationen wie beispielsweise der Acid-Rebound auftreten können, weshalb die PPI-Therapien nicht abgesetzt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Worm, bitte.

Frau Prof. Dr. Worm (DGAKI): Ich wollte noch ergänzen. Ich komme aus der Allergologie, wie Sie wissen, speziell der Dermatologie. Wir hatten bei der atopischen Dermatitis auch die Situation, dass wir initial in den Phase-III-Studien – das ist eigentlich der Standard – die Patienten nicht mit topischen Steroiden gegenüber Placebo behandeln, um die biologische Wirksamkeit des Biologikums klar zu demonstrieren. Das heißt nicht, dass das in der vorliegenden Situation vielleicht noch einmal evaluiert werden sollte.

Ich möchte nichtsdestotrotz noch einmal betonen, die EoE kann eine schwer verlaufende Erkrankung sein, die die Lebensqualität der Patienten erheblich einschränkt. Sie ist TH2 abhängig, und wir benötigen für die schwer verlaufenden Patienten dringend neue Therapieoptionen, die wir auch haben und gerne für ausgewählte Patienten in Zukunft einsetzen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Worm. – Ich habe jetzt keine Fragen mehr, deshalb würde ich Ihnen, Frau Kurucz, die Möglichkeit geben, noch einmal kurz zusammenzufassen, damit wir danach zu Dupilumab in dem weiteren neuen Anwendungsgebiet kommen können. Frau Kurucz, bitte.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Vielen Dank. Sehr geehrte Damen und Herren! Wir haben in den letzten 45 Minuten eine sehr interessante Diskussion geführt, in der wir viele offene Fragen klären konnten. Für Patienten mit eosinophiler Ösophagitis besteht ein hoher, bisher ungedeckter medizinischer Bedarf. Die bisher verfügbaren Therapien sind nicht ausreichend. Der Therapieerfolg mit Dupilumab zeigt sich anhand zahlreicher statistisch signifikanter Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Phase-III-RCT EE1774. Es wurden deutliche Verbesserungen in der Symptomatik und Lebensqualität der Patienten erreicht. Unter Berücksichtigung der vorgelegten hochwertigen Evidenz zeigt Dupilumab unserer Auffassung nach einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der eosinophilen Ösophagitis gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit TCS und PPI als mögliche Komparatoren. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kurucz, für die Zusammenfassung. Herzlichen Dank an Ihr Team für die Beantwortung der Fragen. Herzlichen Dank an die Kliniker für die Beantwortung der Fragen und selbstverständlich an die Fragesteller. Wir werden uns damit zu beschäftigen haben, was heute diskutiert worden ist. Damit beende ich diese Anhörung, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, sofern wir ihn nicht weiter gemeinsam verbringen. Danke schön. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 11:54 Uhr