

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Lebrikizumab (D-994)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 22. April 2024

von 13:15 Uhr bis 13:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Herr Dr. Diemert

Herr Dr. Ocker

Frau Dr. Sickold

Angemeldete Teilnehmende für die **DDG/DGAKI:**

Herr Prof. Dr. Augustin (nicht zugeschaltet)

Herr Prof. Dr. Werfel

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Henkel

Frau Baudisch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Yearley

Frau Strahwald

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

Frau Dr. Link

Frau Koch

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

Frau Dr. Ederle

Frau Stegherr

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

Frau Dr. Henke

Frau Höller

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA nach der Mittagspause! Wir sind jetzt bei der Anhörung zu Lebrikizumab, einer Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 7. März 2024. Es geht um die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit atopischer Dermatitis. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer, Almirall Hermal, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, von Lilly, MSD Sharp & Dohme, LEO Pharma, GlaxoSmithKline und Sanofi-Aventis, sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, der guten Ordnung folgend, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Diemert, Herr Dr. Ocker und Frau Dr. Sickold zugeschaltet, für DDG/DGAKI Herr Professor Dr. Werfel und Herr Dr. von Kiedrowski – Herr Professor Dr. Augustin ist nicht eingeloggt –, für Lilly Frau Dr. Henkel und Frau Baudisch, für MSD Frau Yearley und Frau Strahwald, für LEO Frau Dr. Link und Frau Koch, für GlaxoSmithKline Frau Dr. Ederle und Frau Stegherr, für Sanofi Frau Dr. Henke und Frau Höller sowie für den vfa Herr Bussilliat.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das? – Sie, Frau Dr. Sickold? – Sie haben das Wort.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Danke schön. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir bedanken uns für die Einladung und die Gelegenheit, in diesem Gremium über Lebrikizumab zu sprechen. Bevor ich in die Thematik einführe, erläutere ich kurz die Funktionen hier im Team. Herr Dr. Ocker ist Medical Director und Herr Dr. Diemert der für Lebrikizumab zuständige Medical Advisor. Beide sind die Experten für klinische Daten und die medizinischen Aspekte zu unserem Produkt. Mein Name ist Silvia Sickold. Ich bin verantwortlich für den Bereich Market Access.

Wir würden eingangs gerne in die Indikation atopische Dermatitis und die klinischen Daten zu Lebrikizumab einführen, bevor wir zu weiteren Details der IQWiG-Bewertung kommen, nämlich dem Zusatznutzen und der Epidemiologie. Wenn es für Sie in Ordnung ist, Herr Professor Hecken, würde ich Sie bitten, meinem Kollegen Herrn Dr. Ocker das Wort zu erteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. – Herr Ocker.

Herr Dr. Ocker (Almirall): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte an dieser Stelle die Sichtweise von Almirall zum Stellenwert von Lebrikizumab für die Therapie der atopischen Dermatitis kurz darstellen. Die atopische Dermatitis ist eine chronische entzündliche, nicht ansteckende Hautkrankheit, die sich vor allem in einer Barrierestörung der Haut und einer fehlgeleiteten Immunreaktion manifestiert. Die prägenden klinischen Merkmale sind extreme Hauttrockenheit sowie quälender Juckreiz, der unter anderem Schlafmangel und dadurch verminderte Lernfähigkeit und Erwerbsfähigkeit bis hin zur Depression triggern kann. Der Verlauf der atopischen Dermatitis ist chronisch und besonders bei mittelschwerer bis schwerer Ausprägung oft verbunden mit einer hohen Krankheitslast, einem extrem hohen Leidensdruck und reduzierter Lebensqualität für die betroffenen Patienten, aber auch für deren Familien. Die atopische Dermatitis ist in Industriestaaten eine verbreitete Hautkrankheit. Bis zu 30 Prozent der Kinder und bis zu 3 Prozent der Erwachsenen sind von dieser Krankheit betroffen.

Bei Lebrikizumab, über das wir heute sprechen, handelt es sich um einen neuen monoklonalen Antikörper, der hochselektiv Interleukin-13, den zentralen Mediator der atopischen Dermatitis, bindet und die nachgeschaltete Signalkaskade inhibiert. Lebrikizumab wird zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg angewendet, die

für eine systemische Therapie in Betracht kommen. Nach Dupilumab und Tralokinumab ist Lebrikizumab das dritte Biologikum zur Behandlung der atopischen Dermatitis, das in Deutschland in den Markt eingeführt wurde. Alle drei Wirkstoffe greifen in den IL-13-Signalweg ein. IL-13 ist das Schlüsselzytokin in der Haut bei der atopischen Dermatitis. Der pharmakologische Wirkmechanismus der drei verfügbaren Biologika ist jeweils unterschiedlich. Lebrikizumab bindet mit hoher Affinität selektiv an IL-13 und inhibiert die über den entsprechenden Rezeptor vermittelten IL-13-abhängigen Effekte. Weitere Zytokine oder die endogene Regulation von IL-13 werden nicht beeinflusst.

Die klinische Phase-III-Studie unter Placebokontrolle, die Advocate-Studie, aber auch die mit konventioneller topischer Therapie, die Adhere-Studie, zeigen für die Erwachsenen und die Jugendlichen ab 12 Jahren für die patientenrelevanten Endpunkte wie die Verbesserung der Hautläsion, aber auch für das Leitsymptom der atopischen Dermatitis, den Juckreiz, und damit verbunden die Lebensqualität eine signifikante Verbesserung und damit gute Wirksamkeit. Das gute klinische Ansprechen ist in den Studien sowohl bei Woche 16 als auch in der Langzeitbehandlung über ein und zwei Jahre belegt. Ein initiales Ansprechen zum Beispiel auf den Juckreiz ist in den Zulassungsstudien schon nach einigen Tagen zu sehen.

Zusätzlich zur guten Wirksamkeit zeigen die Studiendaten ein günstiges Sicherheitsprofil. Die Rate von unerwünschten Ereignissen, die zu einem Studienabbruch geführt haben, war gering.

Als Fazit: Lebrikizumab zeichnet sich durch eine spezifische und hochaffine Bindung an IL-13 und die Hemmung der IL-13-vermittelten Effekte aus. Im klinischen Entwicklungsprogramm zeigte Lebrikizumab eine gute Wirksamkeit und hohe Sicherheit bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Damit stellt Lebrikizumab eine wertvolle Ergänzung zur kontinuierlichen Therapie von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis dar. Lebrikizumab kann als Firstline-Therapeutikum eingesetzt werden, wobei die Injektionen in der Erhaltungstherapie für alle auf die Therapie ansprechenden Patienten nur alle vier Wochen erfolgen.

Ich danke Ihnen und bitte Sie, Herr Professor Hecken, das Wort an meine Kollegin Frau Dr. Sickold zurückzugeben, die zu weiteren Details des Verfahrens Stellung nehmen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Sickold, bitte.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Ich möchte kurz den IQWiG-Bericht aus unserer Sicht einordnen. Um eine Beurteilung des medizinischen Nutzens zu ermöglichen, haben wir im Dossier die genannten pivotalen Studien Advocate 1 und 2 und die Adhere-Studie abgebildet. Die Studienpopulation umfasste wie laut Label dabei Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg. Die Studien sind dabei dem Zulassungsprogramm von Dupilumab recht ähnlich. Lebrikizumab wurde in der Monotherapie mit Placebo und in der Kombinationstherapie mit einer konventionellen Topika-Therapie plus Placebo verglichen. Allerdings gibt es keine Head-to-Head-Studien der Biologika untereinander. Das IQWiG berichtete, dass sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lebrikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dupilumab ergibt und somit ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Diese Einschätzung deckt sich mit unserer Darstellung im Dossier, da die Studien zu Lebrikizumab aufgrund des Designs nicht geeignet waren, um in einem direkten oder in einem indirekten Vergleich den Zusatznutzen gemäß den methodischen und formalen Vorgaben der frühen Nutzenbewertung darzustellen.

Zur Epidemiologie haben wir uns an den bisherigen, dem G-BA bereits bekannten und in den Beschlüssen wiedergegebenen Daten orientiert, obwohl wir wissen, dass diese Daten mit Unsicherheit behaftet sind und vermutlich unterschätzt sind. Daher deckt sich unsere Einschätzung mit der des IQWiG, dass die Daten plausibel, aber mit Unsicherheit behaftet sind. Neuere Quellen wie der Report der Techniker Krankenkasse oder die Daten der Barmer weisen auf eine größere Zielpopulation hin. Die Versorgung der Patienten hat sich mit Einfüh-

rung der neuen Wirkstoffe, zu denen sich Lebrikizumab zählen darf, deutlich verbessert. Daher ist auch zukünftig mit einer verbesserten Versorgung zu rechnen, die mehr Patienten erreichen wird, auch die, die aufgrund von frustranen Therapieerfahrungen in der Vergangenheit unterversorgt waren und jetzt eine Chance auf Verbesserung ihrer Hautbefunde sehen.

Das wären aus unserer Sicht die wesentlichen Punkte des IQWiG-Berichtes, die wir kommentieren wollten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Sickold, Herr Dr. Ocker, für diese Einordnung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker, weil wir, bezogen auf die Evidenz, relativ große Übereinstimmung zwischen dem pU und dem IQWiG haben. Wie sieht der Therapiestandard für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen, heute tatsächlich aus? Welchen Stellenwert nehmen dabei die JAK-Inhibitoren und Tralokinumab ein? Wie oft werden diese Optionen verordnet, vor allen Dingen im Vergleich zu Dupilumab, das von Frau Sickold schon erwähnt worden ist? Da können Sie uns vielleicht etwas Klarheit verschaffen. Wer möchte dazu etwas sagen, Herr Werfel oder Herr von Kiedrowski? – Herr Professor Werfel, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Werfel (DG/DGAKI): Ich starte. Herr von Kiedrowski kann anschließend seine Sicht ergänzen. – Dupilumab ist sicherlich das am häufigsten verordnete Systemtherapeutikum für die Indikation atopische Dermatitis. Das liegt zum einen daran, dass es das erste Medikament war, das zur Langzeittherapie zugelassen wurde. Das Zweite ist, dass es hinsichtlich der Wirksamkeit und Arzneysicherheit ein sehr gutes Medikament ist. Tralokinumab hat ein ähnliches Profil, kam aber später dazu und ist vor allem deswegen nicht so ganz häufig dabei. Die JAK-Inhibitoren haben ein anderes Profil; es ist eine orale Therapie. Das kann patientenbezogen von Vorteil sein. Sie wirken schneller als die Antikörper. Das ist ein Grund, JAK-Inhibition zu machen. Man kann flexibler dosieren. Sie wirken gleichzeitig auf Komorbiditäten. Man muss schauen, welche Erkrankungen der Patient sonst noch hat. Da können die JAK-Inhibitoren von Vorteil sein. Zielgruppe der JAKs in der Praxis sind vor allem die jüngeren gesunden Patienten mit atopischer Dermatitis. Die Antikörper sind sicherer und werden dann in erster Linie genommen.

Wir sind froh über jeden neuen Wirkstoff; denn es gibt Nebenwirkungen. Es gibt Therapieversager. Je mehr wir zur Verfügung haben, desto besser für die Routine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Werfel. – Herr von Kiedrowski, Ergänzung?

Herr Dr. von Kiedrowski (DG/DGAKI): Ja, gerne. – Herr Professor Werfel hat die wesentlichen Teile schon gesagt. Bei Dupilumab ist es zum einen die Tatsache, dass es lange im Markt ist, aber es spricht auch ein anderes Altersspektrum an, adressiert in diesem Bereich die Komorbidität. Das allergische Asthma ist immer ein Thema für die Auswahl und letztlich auch die pruriginösen Formen. Von daher ist das in dieser Trias der Grund, warum Dupilumab immer noch am häufigsten genommen wird. Der Vorteil der beiden anderen ist zum Teil die etwas flexiblere Dosierung. Somit habe ich die Option, je nach Ansprechen die Intervalle im Label zu verlängern, was von den Patienten sehr gerne genutzt wird. Der bislang bestehende Nachteil von Tralokinumab, das nicht als Pen zur Verfügung stand, hat sich gewandelt. Das ist nicht mehr der Fall, allerdings noch nicht lange. Insofern ist das Patientenkollektiv für die Wahl der Antikörper grundsätzlich diejenigen, die einen nicht ganz so hohen Juckreiz über die Zeit gesehen haben. Man braucht ein bisschen länger Geduld. Wir wissen aber, dass sich im Langzeitmanagement alle Präparate, die wir im Moment haben – es sind nach wie vor nicht viele, nämlich sechs Substanzen –, in den Gesamtwirksamkeiten entsprechend angleichen. Der jüngere Patient oder der mit extremem Juckreiz, wenn keine anderen Erkrankungen bestehen, für die eine relative Kontraindikation besteht, ist der Patient, bei dem man

mit einem Januskinase-Inhibitor gut arbeiten kann. Auch da gibt es, zum Beispiel beim Baricitinib, Komorbiditäten, die in der Auswahl eine Rolle spielen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. von Kiedrowski. – Frau Teupen von der Patientenvertretung hat sich gemeldet. Bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank, Herr Hecken. – Wir haben eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur Rationale. Warum haben Sie keinen aktiven Vergleich vorgenommen, in diesem Fall zu Dupilumab? War das zeitlich bedingt? Es ist schon lange auf dem Markt, seit 2012, glaube ich, seit 2019 zugelassen. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen. Es ist immer schade, wenn man in den Studien keinen aktiven Vergleich hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? – Frau Sickold, bitte.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Wir als deutsche Filiale hätten es sehr begrüßt, wenn wir eine entsprechende Studie bekommen hätten. Es wurde jedoch leider anders entschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie so oft. Das ist nicht nur auf Sie bezogen. Dieses Phänomen haben wir häufiger. – Weitere Fragen, bitte, Anmerkungen, Kritik, Beschwerden? – Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage zu den JAK-Inhibitoren. Sie sagten, Sie setzen sie ein, auch bei jüngeren und ansonsten gesunden Patienten. Welche Rolle spielt das PRAC-Verfahren, das bei der EMA durchlaufen wurde und es da gemäß Fachinformation relativ viele Einschränkungen gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Werfel hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Werfel (DDG/DGAKI): Es spielt eine Rolle. Das bedeutet, dass wir bei den Jüngeren so weitermachen können wie zuvor. Die Gesunden sind letztlich nicht eingeschränkt. Bei den anderen sollen wir prüfen, ob nicht andere Medikamente genauso gut geeignet sind, und sollen die zunächst einsetzen, bei den älteren Patienten mit Komorbiditäten, den Rauchern usw. Das machen wir auch, das ist Versorgungsrealität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Werfel. – Herr Dr. von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG/DGAKI): Das kann ich nur untermauern. Vom Grundsatz her ist meine Meinung, dass die PRAC-Recommendations im Bereich der AD den normalen Standard überhaupt nicht wirklich tangiert haben. Wir haben in Anhörungen dazu immer kritisiert, dass die Ursprungsdaten von einem ganz anderen JAK-Inhibitor, von Tofacitinib, ein Stück weit auf einer anderen Patientenpopulation basiert haben, nämlich den RA-Patienten, und dass das für das Krankheitsbild und für das Patientenkollektiv gerade bei der AD per se nicht den gleichen Stellenwert hat. Natürlich ist man trotzdem vorsichtiger, keine Frage. Das sind wir mit neuen Substanzen im Übrigen sowieso. Das wäre ein Thema, warum Dupilumab, wenn es funktioniert, aufgrund der längeren Erfahrung als Firstline-Medikament immer noch genommen wird. Aber die Indikationsprüfung und die individuelle Patientensituation sind die, die wir im Einzelfall zu Rate ziehen. Es gibt nach wie vor eine ganze Reihe von Patienten, die aufgrund des gesamten Krankheitsbildes primär auf JAKs eingestellt werden, eben auch mit dem Vorteil, dass manche Patienten die orale Einnahme bevorzugen und die besonders schnelle Wirkung vor allem auf den quälenden Juckreiz schätzen. Auch das haben wir in verschiedenen Anhörungen sehr gut und ausführlich besprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Frau Bickel, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Bickel: Vielleicht können Sie etwas zum Malignitätsrisiko der JAK-Inhibitoren sagen. Das war nicht ganz ausgeräumt. Das spielt sicherlich nicht nur für Patienten im höheren Alter eine Rolle oder für die, die an einer rheumatoiden Arthritis vorerkrankt waren. Außerdem

hat die EMA das PRAC-Verfahren nicht nur auf Tofacitinib, sondern auf alle JAK-Inhibitoren ausgeweitet.

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

Herr Prof. Dr. Werfel (DDG/DGAKI): Das ist der Punkt, den Herr von Kiedrowski angesprochen hat. Die Übertragbarkeit auf die jüngeren Neurodermitis-Patienten ist nur mit Vorsicht gegeben. Denn die untersuchte Population in der Schlüsselstudie waren ältere Risikopatienten aus der Rheumatologie, von denen fast alle auch MTX bekommen haben. Das ist eine andere Population als die jüngeren Patienten mit Neurodermitis, die wir behandeln. Bei jedem neuen Medikament können wir das onkogene Potential nicht 100-prozentig ausschließen. Aber es gibt bisher nicht viele Hinweise, die dafür sprechen, dass wir bei den JAKs große Angst haben müssen, dass sie bösartige Erkrankungen induzieren. Nach den Malignitätsdaten waren es die älteren Patienten aus den Hochrisikogruppen, die das höhere Risiko hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Werfel. – Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG/DGAKI): Das ist ganz richtig so dargestellt, Frau Bickel. Es war, mit Verlaub, eine verhohlene Kritik an der Ausweitung der EMA mit diesen Daten auf alle Januskinase-Inhibitoren. Professor Werfel hat es gerade dargestellt. Natürlich ist man vorsichtig. Das Risiko besonders bei einem jungen Patienten, wenn man auf solche Medikamente setzt und auch nicht weiß, wie lange man sie bei einer chronischen Erkrankung letztlich gibt, ist sicherlich ein Thema. Deswegen haben wir Register. Es soll nicht von der gesamten Fachgruppe eingesetzt werden, sondern von einer Gruppe von Dermatologen, die insgesamt eine bessere Qualifikation haben. Dessen sind wir uns bewusst. Dass die Daten auf alle Januskinase-Inhibitoren interpoliert wurden, das ist das, was ich kritisiert habe. Deswegen ist Vorsicht angeraten. Aber es sind in dem Sinne keine Kontraindikationen – auch wenn man diesen Begriff schnell verwendet. Wir prüfen das in jedem Einzelfall und beobachten die Patienten natürlich auch, um das letztlich über die Langzeitdaten, die irgendwann vorliegen werden, ganz entkräften zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr von Kiedrowski. – Frau Bickel, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Bickel: Ja, vielen Dank!)

Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Ich sehe niemanden mehr. – Dann sind alle Unklarheiten beseitigt. Frau Sickold, Sie erhalten noch einmal das Wort. Es gibt wenig zusammenzufassen.

Frau Dr. Sickold (Almirall): Vielen Dank. – Was in der Diskussion klar geworden ist, ist, dass die Versorgung Alternativen braucht. Lebrikizumab ist das dritte Biologikum mit einem neuen selektiven Wirkansatz. Als Patientenvorteil sehen wir die Applikationsfrequenz von einmal alle vier Wochen, während andere Biologika häufiger gespritzt werden müssen. Im Langzeittherapiemanagement haben wir gegenüber den JAK-Inhibitoren den Vorteil, dass wir kein Labormonitoring brauchen. Von daher ist Lebrikizumab eine gute Alternative auch in der Versorgung chronischer Hautpatienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Sickold, Herr Ocker, Herr Werfel, Herr von Kiedrowski, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, vorgetragen haben. Danke an Frau Teupen und Frau Bickel. Wir können diese Anhörung an dieser Stelle beenden. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 13:39 Uhr