



Mündliche Anhörung

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

hier: Tralokinumab (D-710)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. November 2021
von 13:11 Uhr bis 13:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Macheleidt
Herr Dr. Hutt
Frau Dr. Link
Herr Dr. Aranyossy

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

Frau Maurer
Herr Dr. Zschocke

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

Frau Weller
Frau Dr. Ederle

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

Frau Florschütz
Frau Lambertz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Sellenthin
Frau Görgülü

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

Frau Dr. Henke
Frau Dr. Scheumann

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

Herr Dr. Diemert
Herr Dr. Dykukha

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken
Herr Dr. Rybak

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI):**

Herr Prof. Dr. Augustin
Herr Prof. Dr. Werfel

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI):**

Herr Prof. Dr. Thaçi
Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat



Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Tag, meine Damen und Herren. Wir sind elf Minuten verspätet, aber das kommt bei diesen Anhörungen leider vor. Ich entschuldige mich bei Ihnen allen dafür und darf Sie herzlich zu unserer mündlichen Anhörung nach § 35 a Abs. 2 Satz 3 SGB V zum Wirkstoff Tralokinumab zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen herzlich begrüßen. Ich möchte mich bei Ihnen vorstellen. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und Stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses und vertrete heute Herrn Professor Hecken, der einen anderen dringenden Termin wahrnehmen muss.

Wir haben es heute mit diesem Wirkstoff und der Nutzenbewertung des IQWiG vom 13. Oktober 2021 zu tun. Dazu haben Stellung genommen: der pharmazeutische Unternehmer LEO Pharma GmbH, von den Fachgesellschaften die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) sowie von den pharmazeutischen Unternehmern AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Almirall Hermal GmbH, GSK, Lilly Deutschland GmbH, medac, Novartis und Sanofi. Von den Verbänden haben Stellung genommen: der BPI und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Wie Sie sicher wissen, führen wir ein Wortprotokoll. Das setzt voraus, dass wir die angemeldeten Teilnehmer formell feststellen müssen. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten anwesend sein: Herr Dr. Macheleidt, Herr Dr. Hutt, Frau Dr. Link und Herr Dr. Aranyossy, von der DDG und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) sollte Herr Professor Augustin anwesend sein,

(Zuruf: Der ist leider verhindert.)

okay, dann ist er gestrichen, und Herr Professor Werfel, von der DDG und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) Herr Professor Thaçi – er scheint auch nicht anwesend zu sein – und Herr Dr. von Kiedrowski, von Lilly Deutschland Frau Maurer und Herr Dr. Zschocke, Frau Weller und Frau Dr. Ederle von GSK, von Novartis Frau Florschütz und Frau Lambertz, von AbbVie Frau Sellenthin und Frau Görgülü.

(Frau Sellenthin: Sie ist anwesend, hat aber gerade technische Probleme.)

Von Sanofi sollten Frau Dr. Henke und Frau Dr. Scheumann anwesend sein, von Almirall Herr Dr. Diemert und Herr Dr. Dykukha, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Rybak. – Habe ich jemanden vergessen oder nicht genannt?

Herr Bussilliat (vfa): Ja, Sie haben mich vergessen. Ich bin immer noch da.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das ist unerhört. Aber das liegt daran, dass Sie auf der zweiten Seite stehen und ich diese nicht mehr aufgeschlagen habe. Wir haben heute so viele Teilnehmer. Entschuldigen Sie bitte. Aber Sie sind den ganzen Tag anwesend gewesen.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen?

Herr Dr. Macheleidt (LEO): Das übernehme ich, Herr Zahn.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Macheleidt, dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Macheleidt (LEO): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Zu Beginn der heutigen Anhörung möchte ich das Team kurz vorstellen, das sich bei uns im Hause um Adtralza kümmert und jeden bitten, selbst einen Satz zu sich zu sagen.

Frau Dr. Link (LEO): Guten Tag. Mein Name ist Linda Link. Ich bin Market Access Manager bei LEO Pharma und war am Prozess der Dossiererstellung beteiligt. – Damit würde ich an Herrn Aranyosy weitergeben.

Herr Dr. Aranyosy (LEO): Schönen guten Tag. Mein Name ist Tim Aranyosy. Ich habe das Dossier erstellt und bin demzufolge für Fragen zu den Inhalten verantwortlich. – Den Abschluss bildet Herr Hutt.

Herr Dr. Hutt (LEO): Schönen guten Tag! Mein Name ist Hans-Joachim Hutt. Ich bin bei LEO Pharma für alles, was Medizin bedeutet, zuständig und bin Rentner.

Herr Dr. Macheleidt (LEO): Dann übernehme ich zum Abschluss. – Mein Name ist Oliver Macheleidt. Ich bin Senior Market Access Manager bei uns im Haus und koordiniere den Gesamt-AMNOG-Prozess des Wirkstoffs Tralokinumab.

Gegenstand der heutigen Anhörung ist die Zusatznutzenbewertung von Tralokinumab, Handelsname Adtralza, ein seit Mitte des Jahres zugelassenes Biologikum zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. Bevor ich konkret auf das eingehe, was wir im Dossier beschrieben haben, lassen Sie mich mit wenigen Sätzen zur atopischen Dermatitis als Krankheitsbild einführen.

Es ist die wahrscheinlich häufigste chronisch entzündliche Hauterkrankung, die es gibt, und die zentralen Pathomechanismen dieser Erkrankung sind einerseits eine Störung der epidermalen Hautbarriere und andererseits eine Dysregulation des Immunsystems. Als Folge beobachtet man beim Patienten Ekzeme an typischen Lokalisationen, die häufig stark gerötet, sehr trocken sind und unglaublich stark jucken. Durch diese Entzündungsreaktion und das häufige Kratzen des Patienten verdickt sich die Haut. Es gibt eine Vergrößerung des Hautbildes an den entsprechenden Stellen, und resultierend beobachtet man eine für die Umwelt sichtbare Erkrankung, die beim Patienten häufig zu psychischen Belastungen führen kann.

Der Patient selber stellt aber meist den quälenden Juckreiz in den Vordergrund. Das scheint die größte Belastung für den Patienten zu sein. Dieser Juckreiz ist so stark, dass die Patienten häufig nachts nicht schlafen können. All diese Symptome zusammen haben bedeutenden Einfluss auf Morbidität, Lebensqualität, aber auch Produktivität des Patienten sowie das psychische Wohlbefinden, das bei den betroffenen Patienten über Jahre beeinträchtigt sein kann.

Zum Wirkstoff: Tralokinumab ist das erste zugelassene spezifische Medikament, ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch gegen das Zytokin Interleukin-13 gerichtet ist. Interleukin-13 gilt als ein Schlüsselenzym der atopischen Dermatitis, und der Wirkmechanismus von Tralokinumab hebt sich somit etwas von den Wirkmechanismen der anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Medikamente ab. Die Nutzenbewertung bezieht sich nach Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses explizit auf Patienten, für die eine kontinuierliche systemische Therapie angezeigt ist. Auch wenn der Zulassungstext von Tralokinumab dieses Wort „kontinuierlich“ nicht explizit erwähnt, stellen wir doch fest, dass die hier festgelegte Population im Wesentlichen mit der zugelassenen Zielpopulation von Tralokinumab identisch ist.

Für diese Population hat der G-BA Dupilumab, gegebenenfalls in Kombination mit topischen Kortikosteroiden oder topischen Calcineurininhibitoren als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Auch wenn wir gegenüber Dupilumab keine vergleichenden Daten vorlegen konnten, ist der medizinische Nutzen von Adtralza im Dossier aus unserer Sicht hinreichend gut belegt.

Wir legen im Dossier zwei randomisierte kontrollierte Studien vor, ECZTRA 3 und ECZTRA 7. Beide Studien belegen den medizinischen Nutzen von Tralokinumab im Vergleich zu einem patientenindividuell optimierten Therapieregime, also zu der vormalig benannten

zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet. Im Rahmen dieser Studien zeigen wir signifikante Verbesserungen in den Endpunktkategorien Morbidität, und zwar sowohl im Hinblick auf die Verbesserung der Hautsymptomatik, zum Beispiel gemessen an den Endpunkten EASI-75 oder EASI-90, als auch anhand einer Verringerung der weiteren krankheitsassoziierten Symptome, zum Beispiel die bereits genannten Juckreiz oder Schlafstörung. Ebenso führt die Therapie mit Tralokinumab zu einer deutlichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Gleichzeitig belegen wir in den vorgelegten Studien erneut das aus den anderen Studien bereits bekannte, sehr gute Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von Tralokinumab.

Lassen Sie mich zum Schluss noch auf einen Aspekt eingehen, auf die Dosierung von Tralokinumab. Tralokinumab bietet im Rahmen der Erhaltungstherapie erstmalig die zulassungskonforme Option der Streckung des Therapieintervalls. Was heißt das in diesem Kontext? Das heißt, statt der regulären Dosierung alle zwei Wochen, wie sie zum Beispiel in der Induktionsphase stattfindet, kann gemäß Fachinformation die Behandlung bei Patienten, falls ein erscheinungsfreier oder fast erscheinungsfreier Hautzustand erreicht wird, im Ermessen des Verschreibers auf vier Wochen gestreckt werden. Diese Veränderung bringt deutliche Vorteile in der Praxis mit sich, da sowohl die Wirkstoffbelastung als auch die Applikationshäufigkeit für den Patienten halbiert werden können. Für den behandelnden Arzt ergibt sich damit eine weitere Option zur individuellen Therapieanpassung.

Zusammengefasst stellt Tralokinumab aus unserer Sicht eine wirksame, zur kontinuierlichen Anwendung vorgesehene Therapieoption mit gutem bis sehr gutem Sicherheitsprofil dar, und somit kann Tralokinumab aus unserer Sicht einen wichtigen Beitrag leisten, den nach wie vor sehr hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet der atopischen Dermatitis zu decken. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Macheleidt, für diese Einführung. Sie haben selbst gesagt, es liegt keine direkt vergleichende Studie vor. Ich habe gleichwohl eine Frage an die Kliniker. In der Stellungnahme der DDG wurde eine im Vergleich zu der im Dossier hergeleiteten Zahl deutlich höhere Patientenzahl von sage und schreibe 220 000 Patienten angegeben, die für eine systematische Therapie in Betracht kommt. Mich würde interessieren, wie dieser große Unterschied zur früheren Erhebung, die auch auf Krankenkassen-Routinedaten basiert, zustande kommt. Welcher Anteil dieser Patienten kommt Ihrer Ansicht nach für eine kontinuierliche Therapie infrage – also eine Therapie mit Antikörpern oder TKIs? Das würde mich interessieren; denn in den vorangegangenen Studien sind wir von ganz anderen Zahlen ausgegangen. Wer könnte dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Werfel (DGG+DGAKI): Da fehlt uns Herr Professor Augustin, weil er der Versorgungsforscher ist, der solche Zahlen im Original generiert. Die Zahlen, die bisher zugrunde gelegt wurden, beruhen auf Algorithmen, wenn ich mich recht erinnere, die relativ konservativ ausgelegt waren. Das sind Versicherungsdaten gewesen, die die Behandlung mit einbezogen haben. Das waren Behandlungsmuster, die relativ streng waren und dazu führten, dass am Ende diese 50 000 plus/minus Patienten herauskamen. Herr Augustin hat noch einmal Versicherungsdaten von, ich glaube, 3,3 Millionen Versicherten durchgesehen und in die Therapie geschaut und die Klassifikation moderat – darum geht es, dass die moderate schon die Indikation sein könnte, wenn die topische Therapie nicht ausreicht – zugrunde gelegt und kommt dann auf diese Vervierfachung der Zahlen. Das sind unterschiedliche Herangehensweisen, wie streng, wie konservativ man herangeht, oder wie weit man sagt, es ist die moderate atopische Dermatitis, von der man ausgehen kann, dass sie nicht kontinuierlich mit topischer Therapie in den Griff zu bekommen ist. Wir lernen im Prozess immer mehr, seit wir diese größere Vielfalt der Systemtherapeutika zur Verfügung haben. Am Ende müssen wir das an der Realität abgleichen. Das sind im Augenblick diese Querschnitterhebungen, die da zugrunde gelegt werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Werfel. – Ich möchte zu Fragen aufrufen. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den Kliniker, wo Sie den Stellenwert dieses neuen Interleukin-13-Inhibitors im Vergleich zu Dupilumab sehen, das hauptsächlich, glaube ich, IL-4 blockiert. Wo sehen Sie den Stellenwert der beiden Präparate? – Vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Werfel (DGG+DGAKI): Soll ich antworten? Herr von Kiedrowski ist auch als Kliniker dabei.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielleicht fängt Herr Werfel an, und dann wird Herr von Kiedrowski fortsetzen. – Bitte schön, Herr Professor Werfel.

Herr Prof. Dr. Werfel (DGG+DGAKI): Die Zielgruppe ist ungefähr die gleiche, die für Dupilumab oder jetzt Tralokinumab in Betracht gezogen werden kann. Wir müssen auch hier in der Realität lernen. Von den Studiendaten selbst ist es so, dass sowohl Tralokinumab als auch Dupilumab vergleichsweise gut wirksam, aber auch relativ sicher sind. Vom Wirkungsspektrum ist es so, dass wir bei beiden Antikörpern die Hauptnebenwirkung – es ist eine etwas rätselhafte kutane Nebenwirkung, Entzündung im Augenbereich um die Augen herum – haben, die bei Dupilumab vielleicht etwas häufiger oder schwerer ausgeprägt sein könnte als bei Tralokinumab, wenn man die publizierten Daten untereinander vergleicht. Aber die Patientenklientel ist ungefähr die gleiche. Das Schöne ist – das haben wir jetzt bei der Psoriasis, die ich auch tagtäglich mit Systemtherapeutika behandle –, dass man, wenn man parallel mehrere Wirkstoffe zur Verfügung hat, selbst wenn sie ungefähr die gleichen Zielstrukturen angehen, von der Vielfalt profitiert. Wenn einer nicht geht, geht häufig der andere. Das ist der Vorteil.

Der zweite Vorteil, den ich beim Tralokinumab sehe, ist, dass es – das wurde, glaube ich, eben vom pharmazeutischen Unternehmer schon gesagt –, in-label die Möglichkeit hat, dass man die Dosierung im Verlauf halbieren kann, was vielleicht bei Patienten einen großen Vorteil haben kann, die diese Injektion nicht gut tolerieren und bei denen man das Gefühl – das muss man erst einmal entwickeln – hat, dass man mit Tralokinumab sehr gut hinkommt, dass dieser Patient gut anspricht und man diese Dosierungsintervalle aussprechen kann. Eine klare Differenzierung Dupilumab versus Tralokinumab ist wahrscheinlich nicht gut möglich, aber das sind aus meiner Sicht die ungefähren Vorteile.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Werfel, für diese Antwort. – Herr von Kiedrowski, möchten Sie dazu ergänzend etwas sagen?

Herr Prof. Dr. von Kiedrowski (DGG+DGAKI): Ja, ich kann das nur unterstreichen und versuchen, noch einmal klarzumachen, dass es mitunter schon ein Unterschied ist, ob ich wie bei Dupilumab einen Rezeptor blocke, damit letztlich das vermeintliche Zytokin IL-13 nicht wirken kann, oder ob ich einen Antikörper direkt gegen das Zytokin habe. Da fehlen uns zwar Daten und Marker, um zu entscheiden, welcher Patient auf welchem Weg besser anspricht, aber in der Realität haben wir das bei anderen Erkrankungen immer wieder im Real-Life-Setting erlebt. Professor Werfel sagte gerade, wir haben bei der atopischen Dermatitis noch nicht so viele therapeutische Optionen. Das Target ist jetzt im Prinzip klar, nämlich IL-13. Wir haben unter Dupilumab manchmal Patienten, die nicht ausreichend ansprechen. Dann ist aber das gleiche Target über den Antikörper noch mal anzugehen. Es wird – so haben wir zumindest Erfahrungen im Krankheitsbild Psoriasis gemacht – dann höchstwahrscheinlich – und das war auch in den Studien so – mitunter eine gute Wirksamkeit zu erreichen sein, in der Praxis bei einer Langzeittherapie in der Dosis bei denen, die gut ansprechen, gegebenenfalls variabel zu sein. Das macht das Präparat darüber hinaus interessant.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr von Kiedrowski. – Frau Bickel, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Marx vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich greife das auf, was Herr Kiedrowski ins Spiel gebracht hat. Der pharmakologische Unterschied zwischen Dupilumab und Tralokinumab ist relativ interessant, ob der Rezeptor direkt blockiert oder das Interleukin abgefangen wird. Deshalb wären vergleichende Daten, ob es hier Unterschiede gibt, besonders wünschenswert und interessant. Deshalb habe ich eine Frage an den pU: Die Studien ECZTRA 3 und ECZTRA 7 wurden laut clinical trials im Jahr 2018 begonnen, eine im Frühjahr, eine im Dezember. Zu dem Zeitpunkt stand Dupilumab schon zur Verfügung. Deshalb wollte ich fragen, warum kein direkter Vergleich gegen Dupilumab mitgeplant wurde. Zum anderen wollte ich fragen, ob Sie Studien mit dem Direktvergleich der beiden Wirkstoffe initiieren und ob da vielleicht noch weitere Daten zu erwarten wären.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Marx. Das richtet sich an den pU. Wer macht das von Ihnen? – Bitte schön, Herr Hutt.

Herr Dr. Hutt (LEO): Vielen Dank für die Frage, Herr Marx. – Das ist in der Tat, wenn man sich die Chronologie anschaut – 2018 war Dupilumab zumindest einige Monate in Deutschland auf dem Markt. Es ist aber immer noch so, dass wir in vielen anderen Märkten diese Biologika nicht haben. Deshalb ist das nicht in der Zulassungsstrategie und der Sammlung von klinischen Daten eine Entscheidung gewesen, eine direkte Head-to-Head-Untersuchung gegen Dupilumab zu machen. Von daher sind wir das noch nicht angegangen. Ich kann Ihnen jetzt auch nicht versprechen, welche zukünftigen direkten Vergleichsstudien wir realisieren werden. Aber die Diskussion in der Richtung ist in jedem Unternehmen existent. Weil der Erfahrungszeitraum zu Dupilumab noch nicht groß genug war, war es die Entscheidung gewesen, das nicht von Anfang an zu machen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Hutt. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich Ihnen, Herr Dr. Macheleidt, nach dieser kurzen Diskussion Gelegenheit geben, die Debatte zusammenzufassen. Dass es keine weiteren Nachfragen gibt, ist nicht ganz überraschend, weil es keine vergleichbare Studie gibt. Herr Macheleidt, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Macheleidt (LEO): Vielen Dank, Herr Zahn. – Dann bleibt mir zusammenfassend nur zu sagen, dass wir mit Tralokinumab ein zweites Biologikum zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis haben. Wir gehen davon aus, dass sich damit die Versorgungslage für die betroffenen Patienten weiter verbessert. Den medizinischen Nutzen haben wir im Dossier, glaube ich, überzeugend dargelegt. Die Diskussion des Zusatznutzens haben wir gerade geführt. Letztlich sieht es so aus, und da greife ich das auf, was Herr Professor Werfel gesagt hat, wir müssen an der Realität lernen. Wir können froh sein, dass es jetzt mehrere therapeutische Optionen gibt, und wir werden zukünftig sehen, wie sich Patientenzahlen und Therapiealgorithmen entwickeln. – Damit bedanke ich mich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich möchte mich bei Ihnen ganz herzlich für diese kurze Debatte und Ihre Ausführungen bedanken, Herr Dr. Macheleidt. Sie dürfen sicher sein, dass all dieses in die weiteren Beratungen des Arzneimittelausschusses einfließen wird. Wir kommen zum Schluss dieser Debatte. Ich bedanke mich bei allen Teilnehmern, ganz besonders bei den Klinikern, dass Sie uns mit Rat und Tat zur Seite stehen. Die Anhörung ist damit beendet. Ich bedanke mich bei Ihnen allen und wünsche Ihnen eine gute und erfolgreiche Woche. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:35