

Mündliche Anhörung

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

hier: Tezepelumab (D-882)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. März 2023
von 10:00 Uhr bis 10:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca**:

Herr Schulze
Frau Terzeiva
Herr Dr. Mokros
Frau Surmund

Angemeldeter Teilnehmender der **Pneumologischen Praxis Leipzig**:

Herr PD Dr. Geßner

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Atemwegsliga e. V.**:

Herr Dr. Kardos
Herr Prof. Dr. Criée

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

Frau Dr. Kurucz
Herr Azabdaftari

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

Frau Dr. Zimmermann
Frau Zankel

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Frau Hoffmann
Frau Dr. Sonnemann

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

Herr Bussiliat



Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zu unserer heutigen Anhörung gemäß § 35 Abs. 3 Satz 2 SGB V begrüßen. Wie Sie sehen, ist Herr Hecken heute nicht anwesend. Ich bin sein Stellvertreter im Arzneimittelausschuss. Mein Name ist Christian Zahn, und ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Unsere erste Anhörung heute Morgen bezieht sich auf die Nutzenbewertung des IQWiG vom 10. Februar 2023 zum Wirkstoff Tezepelumab in der Indikation als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma.

Wie Sie wissen, führen wir ein Wortprotokoll. Deshalb bin ich gehalten, die Anwesenheitsliste formell festzustellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca sollten anwesend sein: Herr Schule, Frau Terzeiva, Herr Dr. Mokros

(Frau Terzeiva, AstraZeneca: Er hat Schwierigkeiten, ist aber sicher gleich dabei.)

und Frau Surmund, von der Deutschen Atemwegsliga Herr Professor Criée – Fragezeichen – und Herr Dr. Kardos – beide nicht –, von der Pneumologischen Praxis Leipzig Herr PD Dr. Geßner. Seien Sie herzlich willkommen. Dann müssen wir wegen der Deutschen Atemwegsliga noch warten. Von Sanofi sollten anwesend sein Frau Dr. Kurucz und Herr Azabdaftari, von Glaxo Frau Dr. Zimmermann und Frau Zankel, von Boehringer Frau Hoffmann und Frau Dr. Sonnemann – sie ist offenbar noch nicht da – sowie Herr Bussilliat vom vfa.

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

Herr Schulze (AstraZeneca): Das übernehme ich.

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

Herr Schulze (AstraZeneca): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrtes Gremium! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, heute Stellung zu nehmen. Bevor wir auf die konkreten Punkte zu sprechen kommen, möchte ich kurz die Teilnehmer seitens AstraZeneca vorstellen. Wir sind hier mit Frau Terzeiva aus dem Bereich Medical Evidence und Frau Surmund und mir aus dem Bereich Market Access. Herr Mokros hat leider gerade technische Probleme mit dem Einwählen. Er kommt aus der Medizin. Wir hoffen, dass er sich gleich dazuwählen wird.

In meinen Eingangsworten möchte ich gern auf folgende zwei Punkte eingehen: Im ersten Punkt möchte ich auf die Schwere der Erkrankung und den vorherrschenden ungedeckten therapeutischen Bedarf beim schweren unkontrollierten Asthma eingehen. Zweitens möchte ich auf die Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tezepelumab und den von uns abgeleiteten Zusatznutzen eingehen.

Ich beginne mit dem ersten Punkt: Wir sprechen hier von schwerkranken Patienten, deren Leben mit der Erkrankung Asthma durch eine belastende Symptomatik mit wiederkehrenden und meist unvorhersehbaren Episoden von Atemnot, Engegefühl in der Brust, Erstickungsangst und Husten gekennzeichnet ist, Symptome, die unter anderem auf die zugrunde liegenden Entzündungsprozesse in den Atemwegen zurückzuführen sind. Durch die Schwere der Asthmasymptomatik sind diese Patienten maßgeblich in ihrem Alltag und ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Zudem haben die Patienten meist schon einen sehr langen Leidensweg mit der Erkrankung hinter sich.

Die Patienten in unseren Studien zu Tezepelumab haben im Durchschnitt seit circa 24 Jahren Asthma. Sie sind also schon meist über 20 Jahre lang wegen ihrer Erkrankung in Behandlung, und es ist davon auszugehen, dass die behandelnden Ärzte in dieser langen Krankheitsgeschichte

bereits alles ihnen Mögliche versucht haben, um diese schwerkranken Patienten nicht unkontrolliert zu lassen und dass patientenindividuell therapiert und eskaliert wurde mit hochdosierten ICS, LABA und wenn patientenindividuell angezeigt, einem LAMA. Dennoch konnte bei diesen Patienten leider keine entsprechende Asthmakontrolle erreicht werden.

Das bedeutet konkret, dass sie Patienten weiter unter den schwerwiegenden Symptomen und häufig schweren und unkontrollierten und teils lebensbedrohlichen Exazerbationen leiden. Diese Exazerbationen machen häufig die Aufnahme in der Notaufnahme oder die Hospitalisierung erforderlich, und die Patienten erleben das über Jahre hinweg. Außerdem nehmen sie teils erhebliche medikamentenassoziierte Risiken in Form von Nebenwirkungen durch die dauerhafte Behandlung mit aktuellen Therapieoptionen, zum Beispiel dem Einsatz von systemischen Kortikosteroiden oder LAMA, in Kauf.

Trotz der Tatsache, dass zur weiteren Therapieeskalation bereits verschiedene Biologikatherapien zur Verfügung stehen, gibt es weiterhin einen relevanten Anteil an Patienten, die von den vorhandenen Biologikatherapien aus unterschiedlichen Gründen nicht profitieren, da diese Biologika nur gezielt an einem Signalweg ansetzen oder Patienten für derzeit verfügbare Biologika nicht infrage kommen.

Es ist davon auszugehen, dass circa 60 Prozent der Patienten aufgrund multipler Entzündungstreiber als Krankheitsursache nicht eindeutig einem spezifischen Asthmaphänotyp zugewiesen werden und damit nicht oder nur bedingt für eine gezielte Therapie mit einem der anderen Biologika infrage kommen. Wichtig ist, an dieser Stelle hervorzuheben, dass sich die Erkrankung Asthma über die Zeit verändern kann und zu unterschiedlichen Zeiten unterschiedliche Signalwege aktiv sein können, sodass hier eine eindeutige Phänotypisierung und damit der gezielte Einsatz eines anderen Biologikums nur bedingt angezeigt ist. Gleichzeitig kommen circa 20 Prozent der Asthmapatienten für derzeit verfügbare Biologika aufgrund der entsprechenden Zulassungen nicht infrage.

Somit liegt in der Indikation, über die wir heute sprechen, das schwere, unkontrollierte Asthma, weiterhin ein sehr hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf vor, insbesondere für sogenannte Mischtypen mit unterschiedlichen Entzündungstreibern und Phänotypen des Asthmas und beispielsweise auch bei Patienten mit geringen Eosinophilen-Werten, für die der Einsatz der aktuell verfügbaren Biologika nicht möglich ist.

Genau hier kann Tezepelumab als neue Therapieoption einen wichtigen Beitrag leisten, um diese große therapeutische Lücke zu schließen. Das bringt mich zu meinem zweiten Punkt, der Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tezepelumab und den in diesem Kontext zu bewertenden Zusatznutzen.

Mit Tezepelumab steht eine neue Therapieoption zur Verfügung, die sich von den aktuell bereits verfügbaren Biologikatherapien durch einen neuartigen Wirkmechanismus abgrenzt. Tezepelumab setzt nämlich direkt an der Spitze der Entzündungskaskade der Asthmaerkrankung an und hemmt damit alle nachfolgenden Signalwege. Die bis zur Zulassung von Tezepelumab verfügbaren Biologika adressieren hingegen andere Treiber von Signalwegen, die in der Entzündungskaskade nachgeordnet sind, und setzen somit später an. Das Besondere an diesem breiten Wirkmechanismus ist, dass Tezepelumab damit unabhängig von Biomarkerwerten und auch unabhängig vom Treiber der Entzündung oder dem Asthmaphänotyp geeignet ist und somit für alle Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma eingesetzt werden kann. Dieser Therapieansatz ist einzigartig.

Die Daten der Zulassungsstudien NAVIGATOR, PATHWAY und DESTINATION, die wir im Nutzendossier dargestellt haben, zeigen dies eindrucksvoll. Wir konnten mit den eingereichten Daten sehr starke signifikante Effekte zugunsten von Tezepelumab unabhängig von Biomarkerwerten oder Asthmaphänotyp für das gesamte Anwendungsgebiet zeigen. Allerdings wissen wir auch aus früheren Bewertungsverfahren im Indikationsgebiet, dass die Daten der Zulassungsstudien die methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung nicht in

Gänze bedienen können, da der G-BA im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie mittlerweile auch Biologikatherapien definiert hat.

Die Daten der Zulassungsstudien, die ich zuvor erwähnte, wurden für das Dossier deshalb noch einmal zusätzlich zugeschnitten, um den Anforderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie gerecht zu werden. Das wurde in unserem Dossier durch die Biomarker_{low}-Population abgebildet. Diese Population umfasst alle Patienten, die aufgrund ihrer individuellen Biomarkerwerte nicht für eine Behandlung mit einem anderen Biologikum infrage kommen, und es zeigt sich trotz des Zuschnitts und der kleinen Patientenzahlen dieser Population der Biomarker_{low}-Patienten eine Bestätigung der starken Ergebnisse aus der breiten Zulassungspopulation.

Wir sehen also anhand der Datenlage zu Tezepelumab, insbesondere anhand der Daten der Zulassungsstudien sowie der zuvor erwähnten zugeschnittenen Daten der Biomarker_{low}-Population, aber auch anhand von Berichten aus der Versorgungsrealität ein breites Patientenkollektiv, das von einer Behandlung mit Tezepelumab profitieren kann. Das sind einerseits die sogenannten Mischtypen, bei denen kein eindeutiger Treiber der Entzündung oder des Asthmaphänotyps vorliegt, was durch die Daten der breiten Population aus den Zulassungsstudien adressiert wird. Mit diesen Daten konnten wir unter Tezepelumab konkret eine signifikante und klinisch relevante Reduktion des Risikos von schweren Exazerbationen um 80 Prozent nachweisen und gleichzeitig eine Verbesserung der patientenberichteten Asthmakontrolle, Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zudem gibt es Patienten, bei denen zwar andere Biologika infrage kommen, jedoch keine ausreichende Kontrolle des Asthmas erreicht werden kann. Auch hier kann der Einsatz von Tezepelumab eine Verbesserung für die Patienten bringen. Dies zeigt sich in dem von uns vorgelegten indirekten Vergleich gegenüber Dupilumab. Wir sehen auch hier eine Reduktion der jährlichen Exazerbationen, konkret eine 65-prozentige Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate sowie eine Verbesserung der patientenberichteten Asthmakontrolle, gemessen mittels des Asthma Control Questionnaires um 20 Prozent.

Insbesondere zeigt sich die Wirkung von Tezepelumab dort, wo andere Biologika nicht infrage kommen. Im Dossier ist das durch die bereits angesprochene Biomarker_{low}-Population angesprochen. Diese umfasst alle Patienten, die aufgrund des Biomarkerstatus für eine Behandlung mit anderen Biologika nicht infrage kommen, bei denen es also keine andere Therapieoption gibt und folglich der höchste Unmet need vorherrscht. In dieser Population sehen wir konkret die Anforderungen des G-BA zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als erfüllt.

Ich möchte nochmals in Erinnerung rufen, dass wir hier von Patienten mit einer sehr langen Astmahistorie von über 20 Jahren sprechen, bei denen davon auszugehen ist, dass jeder mögliche Therapieversuch durch den behandelnden Arzt bereits erfolgt ist und somit die Möglichkeiten zur Therapieeskalation ausgeschöpft sind. Das gilt auch, falls angezeigt, für den patientenindividuellen Therapieversuch mit LAMA. Gleichzeitig kommen in dieser Gruppe der Biomarker_{low} andere Biologika als Therapiealternative nicht infrage. Bei diesen Patienten der Biomarker_{low}-Population sehen wir ebenfalls eine deutliche Reduktion von schweren Exazerbationen, konkret eine 79-prozentige Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels des Patient Global Impression of Change-Fragebogens.

Im Fazit bleibt somit für den Zusatznutzen aus unserer Sicht Folgendes festzuhalten: Tezepelumab deckt einen weiterhin sehr hohen ungedeckten medizinischen Bedarf beim schweren Asthma und zeigt beispiellose Effekte in den Zulassungsstudien in einer breiten Patientenpopulation in Bezug auf die Reduktion von schweren Exazerbationen sowie eine Verbesserung der Asthmakontrolle, Symptomatik und Lebensqualität. Damit deckt Tezepelumab eine relevante Lücke in der Versorgung und kann durch den einzigartigen

Wirkmechanismus unabhängig von Biomarkerwerten und Asthmaphänotyp für alle Patienten mit schwerem unkontrolliertem Asthma effektiv eingesetzt werden.

Genau das bestätigt sich in den zugeschnittenen Daten bei den Patienten, bei denen die Möglichkeiten zur Therapieeskalation ausgeschöpft sind und für die eine Behandlung mit anderen Biologika nicht infrage kommt, der Biomarker_{low}-Population aus unserem Nutzendossier. In dieser Population der Biomarker_{low}-Patienten sehen wir einen Anhaltspunkt für einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen anhand der Ergebnisse zur Reduktion von schweren Exazerbationen und der Verbesserung der Lebensqualität. – Vielen Dank an dieser Stelle für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt auf den Austausch mit Ihnen. Ich glaube, Herr Mokros ist mittlerweile seitens AstraZeneca auch zugeschaltet. Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schulze, für diese Stellungnahme. Ich habe eine Frage an die Kliniker: Sind Herr Professor Criée und Herr Dr. Kardos inzwischen anwesend? – Das ist nicht der Fall. Dann haben wir heute nur einen Kliniker. Das ist sehr schade. Ich habe an Herrn Privatdozent Dr. Geßner eine Frage: Wie werden Patientinnen und Patienten im klinischen Alltag behandelt – darauf hat Herr Schulze eben hingewiesen –, die mit einer Kombination aus hochdosierten ICS plus LABA unzureichend kontrolliert sind, aber für die kein Biologikum der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommt? Herr Dr. Geßner, könnten Sie das vielleicht noch einmal zusammenfassen?

Herr PD Dr. Geßner: Das sind unsere Problempatienten, um die es uns bisher immer gegangen ist. Das ist richtig zusammengefasst. Diese Patienten haben vor allem das Problem, dass sie immer wieder Exazerbationen haben, wobei wir leider gezwungen sind, diese Exazerbationen mit oralen Steroiden zu behandeln. Da wir um den Schaden der oralen Steroide in der Langzeittherapie wissen, ist es nicht mehr das, was vielleicht vor fünf bis zehn Jahren war, dass man mit einer Dauertherapie mit Prednisolon arbeitet oder das reduziert, sondern diese Patienten in sehr vielen Fällen bei Exazerbationen mit gepulsten Prednisolonstößen in der akuten Phase behandelt. Es ist sicher so, dass eine Optimierung der Devices erfolgt. Wir haben leider einen Teil der Patienten, von denen wir wissen, dass nicht alle Inhalativa das bringen, was wir uns wünschen.

Was bei diesen Patienten fehlt ist ein Add-on einer antientzündlichen Therapie. Das ist im Endeffekt das Besondere; denn wenn wir uns die Therapie mit den hochdosierten inhalativen Steroiden anschauen, ist es vor allem die antientzündliche Komponente, die dabei ist. Sicher versucht man, für solche Patienten Möglichkeiten zu finden oder wir haben versucht, zu schauen, inwieweit ein Einsatz der vorhandenen Biologika möglich ist. Aber wir haben immer wieder diese Patienten, bei denen das nicht der Fall ist. Dann bleibt uns nur die Wahl der Steroide, aber nicht in Dauertherapie, das Ganze häufig in gepulsten Stößen zu behandeln.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Geßner. – Wer von den Teilnehmern möchte Fragen stellen? – Frau Bickel, bitte, von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage: Sie haben eine Teilpopulation gebildet. Darauf sind Sie vonseiten des pU eben in der Anmoderation eingegangen und haben quasi eine Low-Population gebildet und bestimmte Charakteristika wie zum Beispiel, dass die Eosinophilenzahl zu Baseline keine 300 sein musste usw. Sie haben bestimmte Kriterien beschrieben. Ich würde trotzdem eine Frage an Herrn Dr. Geßner stellen. Laut Fachinformation haben wir nicht gefunden, dass Mepolizumab nicht auch bei einer Eosinophilenzahl kleiner 300 eingesetzt werden könnte. Wie sieht das in der Praxis aus? Würden Sie solche Patienten, die noch hohe Entzündungswerte haben etc. beispielsweise mit Mepolizumab behandeln, auch wenn die Eosinophilenzahl kleiner 300 ist?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Herr Dr. Geßner, bitte.

Herr PD Dr. Geßner: Ich denke, an der Stelle ist es wichtig, auf die neue S2k-Leitlinie für Fachärzte hinzuweisen, die vor einigen Tagen veröffentlicht wurde und in deren Leitlinienkommission ich vertreten war und für den BDP aktiv gewesen bin. Hier haben wir uns

dem Thema der Biologika, die wir zur Verfügung haben, intensiv gewidmet und ganz klar dargestellt, dass wir vor allem für die Anti-IL-5-Therapie – das ist in den Studien gewesen – nur Patienten für geeignet halten, die, wenn sie nicht unter oralen Steroiden sind, über 300 Eosinophile haben. Es war in den Studien so, dass Patienten, die mit 150 Eos behandelt wurden, wenn sie unter einer laufenden, ständigen Therapie mit den oralen Steroiden standen, weil wir wissen, dass diese Therapie die Eosinophilenzahl beeinflusst.

Wir wissen aus unseren Studien und vor allem aus der klinischen Erfahrung – das muss man einmal sagen –, dass dann diese Biologika in ihrer Einschränkung bei diesen Patienten nicht helfen. Wir empfehlen deshalb, dass man bei solchen Patienten, wenn man unter einer oralen Steroidtherapie wirklich nur 150 hat, eine Therapie über ein Viertel- oder maximal ein halbes Jahr versucht, dass dort ein Ansprechen entsprechend den Zulassungen ist. Da gibt es aus meiner Sicht immer wieder einen Bedarf, vor allem für Patienten, die niedrige Eosinophile, ein niedriges exhalierbares Stickstoffmonoxid haben, die im Endeffekt nicht auf die klassischen Biologika vorhanden sind.

Im klinischen Alltag kann man sagen, dass wir aufgrund des Ansatzes von Tezepelumab – wie es dargestellt wurde – bei diesen Patienten eine gute Wirkung sehen, die auch mit anderen Biologika behandelt werden, dass man dort vergleichbare Ergebnisse sieht. Vor allem bei dem Need der Patienten, die die Problempatienten sind, bei denen wir nicht weiterkommen, haben wir in den Studien – ich hatte das Glück, an den Studien teilnehmen zu dürfen – bei den Patienten gesehen, dass wir einen positiven Effekt haben. Man muss sagen, das ist nicht die Masse von Patienten. Wir reden hier nicht von Tausenden, sondern von einer eingeschränkten Anzahl von Patienten, die aber im Endeffekt nicht in den Genuss dieser neuen Medikamente kommen und deshalb hinsichtlich Lebensqualität und Einschränkungen hinsichtlich ihres Arbeitslebens große Probleme haben. Hier sehe ich vor allem die Möglichkeit, dass uns Tezepelumab in der Behandlung weiterbringt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Geßner. Ist damit die Frage beantwortet, Frau Bickel?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank. Wir haben noch eine NVL, die gültig ist. Die NVL ist eine S3-Leitlinie, die bis 2025 gültig ist. Sie sagt hinsichtlich der Eosinophilen, dass ein höheres Ansprechen zumindest für die bislang verfügbaren Antikörper bei höheren Eosinophilen gegeben wird, aber das ist nicht ganz klar, so, wie Sie das gerade formuliert haben.

Herr PD Dr. Geßner: Wie gesagt, die neue S2k-Leitlinie ist in Konkordanz mit dem, was die Nationale Versorgungsleitlinie hat. Darin steht nichts anderes, sondern wir konkretisieren es und haben es den Entwicklungen angepasst. Wir wissen, dass ein Patient mit 100 Eosinophilen nicht für eine Therapie zum Beispiel mit Mepolizumab geeignet ist, weil wir dort den Effekt nicht sehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Geßner. – Frau Bickel noch einmal unmittelbar dazu.

Frau Bickel: Das ist ein anderer Punkt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, dann Frau Göppel vom GKV-Spitzenverband.

Frau Göppel: Wir haben eine Frage zu den Patientenzahlen. Wie viele Patienten kommen jetzt hinzu, die bisher nicht mit einem Biologikum behandelt werden konnten und für die mit Tezepelumab jetzt erstmals die Möglichkeit besteht? Von welcher Größenordnung sprechen wir da? Das ist eine Frage an den pU und den Kliniker.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Zunächst an den pU. Wer macht das?

Frau Surmund (AstraZeneca): Wir haben die Patientenzahlen im Dossier für die gesamte Labelpopulation dargestellt. Wir gehen davon aus, dass das im Zusammenhang mit dem breiten Anwendungsgebiet von Tezepelumab potenziell 42.000 bis 86.000 sind, die für die

Therapie gemäß dem Label von Tezepelumab infrage kommen. Zu den genauen Zahlen zu der Biomarker_{low}-Population haben wir keine exakten Daten vorliegen. Wir gehen aber durch Expertengespräche und von dem, was Herr Geßner sagte, davon aus, dass es ein kleinerer Anteil sein wird. Bis zu 30 Prozent kann man vielleicht annehmen. Herr Geßner, Sie können vielleicht auch noch etwas dazu sagen. Eine genaue Zahl kann ich Ihnen dazu aber nicht nennen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Können Sie das ergänzen, Herr Dr. Geßner?

Herr PD Dr. Geßner: Ich würde dem zustimmen, dass im Endeffekt 20 bis 30 Prozent hinzukommen; denn das Label von Tezepelumab deckt auch die anderen Biologika mit ab.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Göppel. – Jetzt ist Frau Bickel noch einmal an der Reihe. Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Mir geht es noch einmal um die Leitlinien und die Leitlinienempfehlung. Ich habe die S2k-Leitlinie auf und zitiere daraus. Das ist die Empfehlung E26. Dort steht: „Bei unzureichender Asthmakontrolle unter hoch- bzw. höchstdosierter ICS LABA-Dauertherapie sollte ein Therapieversuch mit einem zusätzlichen LAMA entweder in freier oder in fixer Kombination unternommen werden, bevor eine Zusatztherapie mit einem Biologikum geprüft wird.“ Wenn man sich die Einschlusskriterien dieser Studien anschaut, die wir vorliegen haben, war zum Teil die Gabe der LAMA nicht erlaubt. Beispielsweise war es in der Studie NAVIGATOR so, dass die Patienten ihre initiale Asthmamedikation über den gesamten Studienverlauf unverändert fortführen sollten. Einschlusskriterium war auch: Eine Anpassung der Medikation war in der Studie NAVIGATOR nicht erlaubt.

Es gibt noch die Studie PATHWAY. Dort sollten die Patienten ihre initiale Asthmamedikation über den gesamten Studienverlauf unverändert fortführen. Dann steht dort auch: Änderungen der Asthmamedikation waren jedoch nach ärztlichem Ermessen möglich. Dann wollte ich noch fragen: Ist es richtig, dass gleichzeitig das Kriterium galt, dass die Rücksprache mit dem Sponsor erfolgen musste? Das heißt, wenn eine Anpassung der Therapie eines LAMAs – die hatten wirklich eine unzureichende Einstellung mit LAMAs –, dass vorher erst der Sponsor gefragt werden musste. Vielleicht kann der pU etwas dazu sagen. Dann noch die Frage an Sie, Herr Dr. Geßner: Habe ich das richtig verstanden, bevor man eine Biologikatherapie ausprobieren sollte, sollte man ein LAMA ausprobiert haben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Bickel. – Ich schlage vor, dass zunächst der pU antwortet und anschließend Herr Dr. Geßner. Wer macht das vom pU? – Bitte schön, Frau Terzeiva.

Frau Terzeiva (AstraZeneca): Tatsächlich war in der Studie PATHWAY eine Anpassung möglich. Sie sollte aber mit dem Sponsor besprochen und in der Akte des Patienten aufgeschrieben werden. Es war die freie Wahl des Arztes.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Geßner.

Herr PD Dr. Geßner: Die Diskussionen um das LAMA – die waren auch im Dossier immer wieder gewesen. Ich denke, hier besteht ein gewisses medizinisches Missverständnis. Die LAMAs sind Medikamente, die nicht primär antientzündlich wirken, sondern nur die Bronchialwege erweitern. Es ist ein Bronchodilatator. Aus der Erfahrung der Asthmatherapie ist es so, dass dieses Medikament bei diesen Patienten, wenn es nicht in der Kombination in den Studien war – und das kann ich zumindest für die Patienten, die ich behandelt habe, in jedem Fall sagen – im Vorfeld probiert wurde. Das heißt, es erfolgte ein Therapieversuch.

Im Endeffekt ist es so, dass diese Substanzgruppe leider bei unseren schweren Asthmatikern in einer doch eher größeren Anzahl, als man es vielleicht bei der COPD kennt, nicht den gewünschten Effekt bringt bzw. die Patienten eher Nebenwirkungen haben, sodass sie nicht eingesetzt werden kann. Deshalb ist das Problem, dass wir zur Therapie dieser Entzündung ein Medikament brauchen, das entzündungshemmend ist.

Ich kann mich erinnern, dass wir bei gleichen Anhörungen hier sowohl zum Reslizumab als auch zum Benralizumab als auch zum Dupilumab genau dieses Thema schon erörtert haben, dass wir gesagt haben. Eine Eskalation mit einem Bronchialerweiterer bei Notwendigkeit einer zusätzlichen antientzündlichen Therapie bringt nichts und ist im Endeffekt der falsche Schraubenzieher, der bei der Schraube nicht wirkt, weil wir damit nicht den gewünschten Effekt haben. Das kann nur die Firma Astra sagen, aber ich gehe davon aus, dass bei allen Patienten, die im Vorfeld kein LAMA hatten, bei dieser Schwere der Erkrankung ein Therapieversuch unternommen wurde und deshalb die Therapie nicht enthalten war, weil der Patient nicht davon profitiert hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Geßner. – Haben Sie eine Nachfrage, Frau Bickel?

Frau Bickel: Erst einmal nicht. Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich glaube, das haben wir verschiedentlich zu Asthmastudien diskutiert. Wir haben hier wieder die Situation, dass wir Patienten mit unkontrolliertem schwerem oder mittelschwerem Asthma und gleichzeitig eine placebokontrollierte Studie haben, in der während der Studie eigentlich keine Anpassung der bestehenden Therapie erfolgen sollte – als Ausgangskonstellation. Wir haben gerade über den Einsatz von LAMAs gesprochen, und Sie, Herr Geßner, haben gesagt, Sie gehen davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten bereits einen LAMA-Therapieversuch hatten. Dazu habe ich eine konkrete Nachfrage an den pU, nämlich, ob es Informationen dazu gibt, inwieweit es einen LAMA-Einsatz im Vorfeld bei den Patientinnen und Patienten gab. Wie ich es den Stellungnahmen entnommen habe, waren es zumindest für die Studie NAVIGATOR einzelne Patientinnen und Patienten, die bereits ein LAMA bekommen haben. Daher meine Frage an den pU.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Nink. Wer kann das vom pU beantworten?

Frau Terzeiva (AstraZeneca): Im Laufe der Studie NAVIGATOR gab es bei 3,2 Prozent der Patienten Anpassungen mit der LAMA-Therapie. Bei der Studie PATHWAY, bei der es möglich war, eine Anpassung vorzunehmen, gab es keine Anpassungen mit LAMA, und in der Studie DESTINATION war die Anpassung bei 1,6 % der Patienten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Nink mit einer Nachfrage.

Frau Nink: Ich weiß nicht, ob meine Frage richtig verstanden wurde. Es ging konkret darum, ob es vor der Studie bei den Patienten bereits Therapieversuche mit LAMA gab. Es ist, glaube ich, auch der Punkt von Herrn Geßner, dass er davon ausgeht, dass ein LAMA hier keinen Sinn mehr macht, weil es schon ausprobiert wurde. Die Frage wäre, ob die Patienten in der Vortherapie einen erfolglosen Therapieversuch mit LAMA gehabt haben.

Frau Terzeiva (AstraZeneca): Dieser Punkt wurde am Anfang der Studie leider nicht erhoben. Wir gehen aber aufgrund der langen Asthmahistorie davon aus, dass das erfolgt ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Das bleibt also offen. – Weiter Frau Nink, oder war es das?

Frau Nink: In Ihrer Stellungnahme haben Sie geschrieben, dass das für zwei aus dieser Biomarker_{low}-Population dokumentiert ist. Aber dann verstehe ich Sie jetzt abweichend davon so, dass Sie dazu keine Erfassung haben.

Frau Terzeiva (AstraZeneca): Zwei Patienten hatten zu Beginn der Studie eine Therapie mit LAMA. – Das nur als Klarstellung. Welche Patienten zu Studienbeginn eine LAMA-Therapie als Hintergrundmedikation hatten, wurde erhoben. Es wurde aber nicht erhoben, wie viele Patienten in der Historie irgendwann einmal einen LAMA-Versuch hatten und den aus welchen Gründen auch immer nicht fortgeführt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Nink?

Frau Nink: Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann ist jetzt Frau Göppel vom GKV-Spitzenverband an der Reihe.

Frau Göppel: Wir möchten doch noch einmal die Frage stellen, warum keine direkt vergleichende RCT durchgeführt wurde, weil der Überlappungsbereich insbesondere mit den Anwendungsgebieten der Antikörper relativ groß ist, und das ist jeder fünfte zugelassene Antikörper im Anwendungsgebiet. Deshalb möchten wir die Frage noch einmal stellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Wer beantwortet das vom den pU?

Frau Surmund (AstraZeneca): Die Studien, die wir eingereicht haben, sind die für die EMA geplanten Zulassungsstudien gewesen. Diese wurden für die Zulassung akzeptiert. Wir haben leider keine direkt vergleichende Studie vorliegen. Die Schwierigkeit ergibt sich bei Tezepelumab aus dem breiten Anwendungsgebiet. Das Anwendungsgebiet, das wir bei Tezepelumab haben, haben wir bei den anderen Biologika nicht. Es ist immer nur ein Ausschnitt, der abgedeckt werden würde. Auf dieser Tatsache beruhen die Schwierigkeiten, eine direkt vergleichende Studie durchzuführen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Göppel, eine Nachfrage?

Frau Göppel: Ja. Ich meine, Sie haben drei RCT durchgeführt, die placebokontrolliert sind. Es besteht natürlich die Möglichkeit für eine Teilpopulation. Das ist ein relativ großer Überschneidungsbereich mit den Anwendungsgebieten der Antikörper. Das sind nicht nur unwesentliche 10 oder 20 Prozent. Sie haben gesagt, es sind 70 bis 80 Prozent, die auch für andere Antikörper infrage kommen. Deshalb ist es für uns nicht nachvollziehbar, warum keine RCT durchgeführt wurde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Möchte der pU dazu noch etwas sagen, oder gilt das als Feststellung?

Frau Surmund (AstraZeneca): Ich kann gern noch etwas dazu sagen. Was wir in Ermangelung der direkt vergleichenden Studie gemacht haben, ist, dass wir einen indirekten Vergleich vorgelegt haben. Wir haben uns das zu Herzen genommen und geschaut, wo die größte Überschneidung mit einem anderen Biologikum ist und sind aufgrund dessen zur Wahl zum Beispiel zu Dupilumab gekommen, weil hier die größte Überschneidung von den Anwendungsgebieten vorliegt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Herr Dr. Geßner hat sich auch dazu gemeldet. Bitte schön.

Herr PD Dr. Geßner: Das ist ein guter Punkt, zu sagen, warum im Endeffekt nicht das Tezepelumab gegen andere Biologika getestet wurde. Ich muss sagen, ich als Prüfarzt hätte es mir nicht vorstellen können, wie man eine solche Studie hätte umsetzen können. Wir wissen, dass der Patient, der für Omalizumab geeignet ist, auch für das Tezepelumab geeignet ist, aber dann nicht für andere Biologika wie zum Beispiel die Anti-IL-5-Therapie. Ich weiß nicht, wie man eine solche Studie gestalten will. Dann hätte man so viele Subarme mit wirklich sehr kleinen Patientenzahlen gehabt, weil wir in diesen unterschiedlichen Biologika einen sehr eingeschränkten Wirkungsbereich haben.

Die Alternative wäre eine Add-on-Therapie in einer placebokontrollierten Studie darauf gewesen, wo ich Bedenken hätte, Antikörper zu Antikörper zu geben. Das ist aufgrund fehlender klinischer Erfahrung sicher eine problematische Geschichte. Deshalb sehe ich es als Prüfarzt nicht machbar, wie man bei diesen Patienten eine Selektion hätte durchführen können, weil es so ist, dass Sie völlig unterschiedliche Angriffspunkte und damit unterschiedliche Therapiegebiete haben. Es ist richtig, dass Dupilumab die einzige Substanz

ist, die hier doch etwas breiter ist als sonst die sehr stringent und sehr schmal ansetzenden anderen Therapien.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Geßner. – Frau Bickel von der KBV hat sich noch einmal gemeldet. Bitte.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an Sie, Herr Dr. Geßner. Vielen Dank dafür, dass Sie mir die beantworten. Habe ich es richtig verstanden, dass die Entzündungen bei Asthma durch Eosinophile, je höher diese sind, gekennzeichnet werden, auch was Stickstoffmonoxid im Exhalat angeht? Ja höher diese Werte sind, desto höher sind die Entzündungen? Habe ich das richtig verstanden?

Herr PD Dr. Geßner: So kann man das nicht sagen. Das sind Surrogatparameter. Wir wissen, dass wir durch Entzündungsprozesse in den Atemwegen vermehrt Eosinophile in der Lunge finden, und wir wissen, dass es eine Korrelation zwischen den absoluten Eosinophilenzahlen und dem, was man in der Lunge gefunden hat, gibt. Deshalb dienen die Eosinophilen hier als Surrogatparameter. Wir wissen auch, dass Entzündungen in den Atemwegen zu vermehrter Freisetzung von Stickstoffmonoxid führt. Das sind Marker, die wir in der Diagnostik des Asthmas nutzen, aber es ist nicht so, dass dieser eine Marker unabhängig immer hoch sein muss und allein dafür spricht.

Wir sehen vor allem in der Entzündungskaskade, dass von einem initialen Entzündungsbeginn an verschiedene Mechanismen eine Rolle spielen. Wir wissen, dass es zur Erhöhung des IgE kommt. Das ist vor allem bei den allergischen Asthmatikern der Fall, wo wir beim Omalizumab ganzjährige Allergene haben, wo wir dort einen Angriff haben. Wir sehen auf der anderen Seite Patienten, die keine Allergene, aber erhöhte Eosinophile und dort den Trigger haben, bei denen wir eine Anti-IL-5-Therapie machen. Wir haben Patienten, bei denen das Ganze ein Mischbild ist, wo wir beim Dupilumab gesehen haben, dass sie, wenn die etwas erhöht sind und auch die Eosinophile moderat erhöht sind, mit dieser Substanz eine Wirkung zeigen. Wir haben auch Patienten, bei denen die Eosinophilen und die Mechanismen keine Rolle spielen, wo das eher über Mastzellen über andere Bereiche der Entzündungskaskade läuft und wir dort gar keinen Ansatzpunkt haben. Wir wissen auch, dass, wenn ich den einen Ansatzpunkt blockiere, zum Teil Entzündungsmechanismenwege sozusagen gefunden werden, dass die Entzündung die Blockade umgeht.

Deshalb ist beim Tezepelumab dieser relativ weit oben angehende Ansatz das Besondere, dass die Entzündung primär, bevor die Aufteilung in die verschiedenen Kaskaden und Wege erfolgt, gebremst und versucht wird, das zu kontrollieren. Somit kann man nicht sagen, dass irgendwie ein Marker oder eine Sache dafür spricht, was wie wo wirkt. Das macht es gerade in der Asthmathherapie schwierig, weil wir differenzieren und personalisieren müssen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Geßner. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Das ist weniger eine Frage als ein kurzer Punkt zu dem, was Herr Geßner eben sagte, dass wir keine Studien machen können. Wir wissen aus anderen Indikationen, dass wir sehr wohl Studien machen können, auch gegenüber einer patientenindividuellen Therapie. Das würde in einer solchen Situation bedeuten, dass man, wenn man die Patienten einschließt, zunächst überlegt, welche aus den verschiedenen Möglichkeiten der Biologika oder gegebenenfalls, wenn Biologika nicht gehen, welche andere Eskalationsmöglichkeit – –

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Nink, wir können Sie nicht mehr hören. Ich jedenfalls nicht.

(Tonausfall)

Frau Nink: Können Sie mich wieder hören?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, wunderbar.

Frau Nink: Ich weiß nicht genau, an welcher Stelle ich nicht hörbar war. Ich setze einfach noch einmal ein: Man legt vorher fest, was der Patient patientenindividuell als Eskalationsmöglichkeit bekommen könnte und randomisiert dann entweder auf die Intervention, also auf Tezepelumab, oder die Patienten bekommen das, was vorher überlegt wurde, was eine angemessene Eskalation ist. Also, machen kann man das schon, es wird nur in Asthmastudien nicht gemacht. Das ist zumindest das, was ich bisher in diesen Diskussionen zu den Asthmastudien beobachtet habe.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Nink. – Frau Bickel hat zu Herrn Dr. Geßner auch eine Rückfrage. Bitte.

Frau Bickel: Ich habe noch einmal die S2k-Leitlinie, in der die GINA-Kriterien für das Vorliegen einer Typ-2-Entzündung dargelegt werden. Dort wird gesagt: Eosinophile im Blut > 150, Stickstoffmonoxid \geq 20 usw. Ich wollte noch eine Frage stellen: Der pU hat eine Teilpopulation gebildet, bei der er genau diese Biomarker nach unten korrigiert hat. Er hat quasi gesagt, dass die, die für die Entzündung sprechen – – Diese Biomarker hat er ausgeschlossen. Das heißt, er hat letztendlich eine Teilpopulation gebildet, die wenig Entzündungsparameter hat. Ist es da nicht besonders angebracht, ein LAMA zu initiieren? Wenn die Entzündungsparameter laut der Kriterien, die in der Leitlinie stehen, kaum vorhanden sind, müsste man nicht gerade bei diesen Patienten LAMA geben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Bickel. – Herr Dr. Geßner.

Herr PD Dr. Geßner: Es ist richtig, dass zwei Dinge gemacht wurden. Wir haben das Type-2-Asthma, wie Sie gesagt haben, mit den Markern, die in der Leitlinie dargestellt sind, und wir haben Patienten, die ein Non-Type-2-Asthma haben. Das heißt, das ist diese Patientengruppe, die diese Entzündungsmarker so niedrig hat, dass kein Ansprechen einer Therapie, die man beim Type-2 erst einmal nimmt, wirken würde. Diese Non-Type-2-Asthmatiker sind diejenigen, die besonders von Tezepelumab profitiert haben. Das ist, wie dargestellt, eine relativ kleine Patientengruppe. Wie gesagt, ich würde nur auf fast 20 Prozent gehen, nicht auf 30 Prozent. Diese kleine Patientengruppe hat besonders profitiert. Dort sehe ich persönlich einen Zusatznutzen.

Der zweite Punkt ist die Hinzunahme eines LAMAs. Das ist aus meiner Sicht – ich kann nur für meine klinische Routine und Praxis und Dinge, die ich im Austausch mit meinen Kollegen habe, sprechen – – Wenn die Firma jetzt nicht nachweisen kann, wie es in der Studie beim Einschluss war, dann ist es so, aber ich kenne keinen Patienten in der Schwere des Asthmas und auch von Kollegen nicht, der nicht im Vorfeld in jedem Fall eine LAMA-Therapie hatte und die deshalb nicht durchgeführt wurde, weil sie keinen Nutzen hat oder vom Patienten nicht vertragen wurde. Eine nochmalige LAMA-Therapie zu initiieren, wenn ich sie im Vorfeld schon einmal angewendet habe und sie keinen Erfolg und keinen Nutzen hatte oder nicht vertragen wurde, das hätte ich medizinisch nicht verstanden, warum man einen solchen Therapieversuch nochmals unternehmen sollte. Das ist sicher auch der Grund, warum im Endeffekt die Rolle dieser LAMAs hier doch sehr eingeschränkt ist, wobei das, wie gesagt, ein Effekt ist, den wir bei den anderen Asthmamedikationen schon genauso diskutiert haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Geßner. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, die Ergebnisse dieser Diskussion aus seiner Sicht zusammenzufassen. Das machen Sie sicher wieder, Herr Schulze?

Herr Schulze (AstraZeneca): Genau, das würde ich übernehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte.

Herr Schulze (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Zahn. Ich glaube, wir haben viele Punkte diskutiert. Ich möchte noch einmal hervorheben, dass wir mit Tezepelumab über einen Therapieansatz sprechen, der neuartig ist. Wir haben einen neuartigen Wirkmechanismus. Wir setzen an der Spitze der Entzündungskaskade und damit viel früher an als die anderen

aktuell verfügbaren Biologika. Ich glaube, das ist etwas, was hervorzuheben ist. Mit Blick auf die Daten haben wir gezeigt, dass Tezepelumab statistisch signifikant das Risiko von schweren Exazerbationen, also Exazerbationen mit Notfallaufnahme und Hospitalisierung, reduziert und gleichzeitig zur Verbesserung der patientenberichteten Asthmakontrolle und Symptomatik führt.

Wir sehen einen breiten Ansatz von Tezepelumab und die breite Wirksamkeit, gleichzeitig sehen wir den Zusatznutzen konkret in der Biomarker_{low}-Population, wo wir gleichermaßen zu den Daten der breiten Zulassungspopulation die Reduktion von Exazerbationen zeigen konnten. In dieser Gruppe gibt es keine Alternative mit anderen Biologikatherapien. Hier sehen wir den höchsten Unmet need und konkret den Einsatz von Tezepelumab. – Vielen Dank an dieser Stelle für die Diskussion

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schulze, und vielen Dank an alle, die sich hier beteiligt haben. Mein Dank geht insbesondere an Herrn Dr. Geßner, der sich für die Kliniker allein schlagen musste. Haben Sie ganz herzlichen Dank dafür. Sie können alle sicher sein, dass die Ergebnisse dieser Anhörung in den weiteren Beratungen Berücksichtigung finden werden. Ich bedanke mich noch einmal bei allen. Die Anhörung ist hiermit geschlossen. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 10:48 Uhr