



(21813/21849) EBGLYSS, Allmirall AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Dezember 2024

1 Zulassung Swissmedic

EBGLYSS wurde von Swissmedic per 30. August 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

„EBGLYSS ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, wenn eine Therapie mit topischen Arzneimitteln keine angemessene Krankheitskontrolle ermöglicht oder medizinisch nicht empfohlen wird.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Lebrikizumab ist ein monoklonaler Immunglobulin(IgG4)-Antikörper, der mit hoher Affinität an Interleukin(IL)-13 bindet und selektiv die IL-13-Signalübertragung über den IL-4-Rezeptor-alpha(IL-4R α)/IL-13-Rezeptor-alpha-1(IL-13R α 1)-Heterodimer hemmt, wodurch die nachgelagerten Wirkungen von IL-13 inhibiert werden. Es wird erwartet, dass die Inhibition der IL-13-Signaltransduktion bei Krankheiten von Nutzen sein wird, bei denen IL-13 wesentlich zur Pathogenese der Krankheit beiträgt. Lebrikizumab verhindert nicht die Bindung von IL-13 an den IL-13-Rezeptor alpha 2 (IL-13R α 2 oder Decoy-Rezeptor), was die Internalisierung von IL-13 in die Zelle ermöglicht. (Quelle: Provi-sorische Fachinformation)

Standard of Care

Die atopische Dermatitis (AD) stellt eine chronische, oft schubweise verlaufende, entzündliche Hauterkrankung dar, die sich mit ekzematösen Hautveränderungen manifestiert und von starkem Juckreiz begleitet ist. Die Pathogenese der AD beruht auf einer genetischen Disposition, die sowohl die

Hautbarrierefunktion als auch die Entzündung vom T Helfer 2-Typ determiniert. Die in der Haut ablaufende Entzündung verschlechtert wiederum die Barrierefunktion. Zusätzlich zu genetischen Faktoren beeinflussen Umweltfaktoren die Hautbarriere und Entzündung. Die AD führt zu einer starken

Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen (bspw. verminderte Schlafqualität aufgrund des Juckreizes und sekundäre psychischen Folgen wie Depressionen und/oder erhöhte Suizidalität) und auch zu einer sozioökonomischen Belastung.

Die AD wird je nach Schweregrad nach einem Stufenschema behandelt beginnend mit wirkstofffreier topischer Basistherapie. Als nächste Stufe werden niedrig potente topische Glukokortikoide (TKS) und/oder topische Calcineurininhibitoren (bspw. Tacrolimus oder Pimecrolimus ab 2 Jahren) zusätzlich

eingesetzt, in der dritten Stufe höher potente TKS und/oder topische Calcineurininhibitoren. Erst bei persistierendem, schwer ausgeprägtem Ekzem, das mit topischen Massnahmen alleine nicht ausreichend behandelt werden kann, werden systemische Therapeutika eingesetzt. Bei moderatem bis schweren Verlauf umfasst die Behandlung ebenfalls eine UV-Phototherapie. Die Vorteile der Phototherapie müssen gegen die langfristigen kumulativen nachteiligen Effekte abgewogen werden (bspw. Hautkarzinogenese, Melanominduktion, insbesondere bei Ultraviolett A1). Weitere limitierende Faktoren der Phototherapie sind u.U. der Zugang zu spezialisierten Behandlungszentren und die Notwendigkeit häufiger Behandlungen (normalerweise 3-5 Anwendungen pro Woche über einen Zeitraum von 2-3 Monaten) [Lancet 2020; 396: 345–360].

In der Schweiz werden zur systemischen Erstlinien-Behandlung schwerer Formen der AD Glukokortikoide und Ciclosporin (ab 16 Jahre) vergütet. Glukokortikoide werden zur Kupierung akuter schwere Exazerbationen eingesetzt und werden nicht für eine Langzeitanwendung empfohlen. Der Einsatz von Ciclosporin kann zur kurz- und mittelfristigen Therapie der chronischen, schweren AD erwogen werden. Methotrexat, Azathioprin und Mycophenolat Mofetil (MMF) sind in der Schweiz nicht in der Indikation AD zugelassen. Biologika (subkutane Verabreichung; Dupilumab ab 12 Jahren und Tralokinumab ab 18 Jahren) und JAK-Inhibitoren (orale Verabreichung; ab 18 Jahre, Baricitinib, Upadacitinib und Abrocitinib) werden nach vorgängiger erfolgloser Therapie mit systemischen Immunsuppressiva oder derer zu starken Nebenwirkungen vergütet.

Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lebrikizumab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer AD wurde in drei zulassungsrelevanten, randomisierten kontrollierten Phase III-Studien untersucht. In den beiden gleichartigen Studien ADvocate 1 und ADvocate 2 mit einer Studiendauer von 52 Wochen wurde Lebrikizumab als Monotherapie mit Placebo verglichen (siehe Studie 1). In diesen Studien wurde den Patienten und Patientinnen nach Abschluss der 52-wöchigen Primärstudie die Möglichkeit angeboten, die Behandlung in einer separaten Langzeit-Verlängerungsstudie (AD-join) fortzusetzen. In der ADhere-Studie wurde Lebrikizumab in Kombination mit konventionellen, topischen Kortikosteroiden mit Placebo plus topischen Kortikosteroiden verglichen (siehe Studie 2). In der ADore Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Lebrikizumab spezifisch bei Jugendlichen untersucht (siehe Studie 3).

Studie 1 - ADvocate-1 und ADvocate-2

Silverberg et al. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2023; 388 (12):1080-1091.

Blauvelt et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol* 2023; 188(6):740-748.

Design	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studien über 52 Wochen.
Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Relevante Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und einem Gewicht ≥ 40 kg • Chronische mittelschwere bis schwere AD seit mindestens einem Jahr: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 ○ Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3 ○ Betroffene Körperoberfläche (BSA) $\geq 10\%$ • Unzureichendes Ansprechen auf topische Medikamente oder Kontraindikation für topische Behandlungen <p>Relevante Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgängige Behandlung mit Lebrikizumab, Dupilumab oder Tralokinumab • Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva/Immunmodulatoren oder Phototherapie in den 4 Wochen vor dem Baseline Visit <p>Die Demographie der Teilnehmenden ist in folgender Tabelle zusammengefasst (Quelle: Fachinformation):</p>

	ADvocate-1 n = 424	ADvocate-2 N = 427
Alter (Mittelwert, Jahre)	35,5	36,2
Jugendliche (12 bis 17 Jahre) (%)	13,0	11,0
Ältere Patienten (≥65 Jahre) (%)	7,3	7,7
Gewicht (Mittelwert, kg)	77,7	76,5
Weiblich (%)	50,5	49,4
Ethnische Zugehörigkeit		
Weiss (%)	68,2	59,3
Asiatisch (%)	16,5	28,6
Schwarz (%)	11,6	8,2
IGA 3 (mittelschwere AD) (%)	59,7	63,2
IGA 4 (schwere AD) (%)	40,3	36,8

Intervention Die Patienten und Patientinnen wurden für die 16-wöchige Induktionsphase wie folgt 2:1 randomisiert:

- Gruppe 1: Lebrikizumab 250 mg subkutan (s.c.) alle 2 Wochen (Q2W), mit 500 mg Ladedosis in Woche 0 und 2 (Studie 1: n=283; Studie 2: n=281)
- Gruppe 2: Placebo s.c. Q2W (Studie 1: n=141; Studie 2: n=146).

Ein Ansprechen auf die Therapie wurde definiert als IGA 0 oder 1 mit ≥2-Punkt-Verbesserung oder EASI-Reduktion von 75% sowie keine Verwendung von topischen oder systemischen Notfalltherapien bis Woche 16.

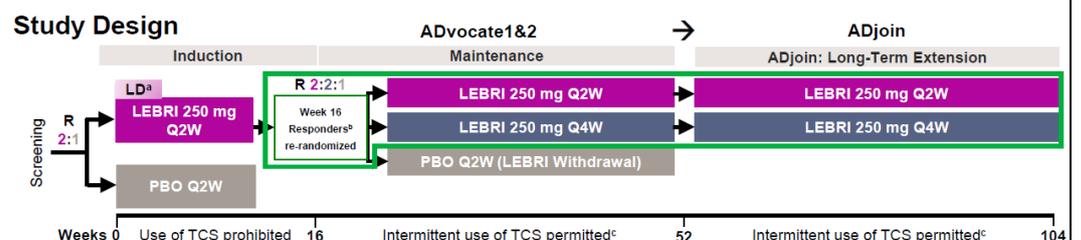
Nach 16 Wochen wurden Patienten und Patientinnen, die ein Ansprechen zeigten (n=157 aus ADvocate-1 und n=134 aus ADvocate-2), für die Erhaltungsphase von 36 Wochen in einen der folgenden Arme 2:2:1 re-randomisiert:

- Lebrikizumab 250 mg alle zwei Wochen (n=113)
- Lebrikizumab 250 mg alle vier Wochen (n=118)
- Placebo; d. h. Lebrikizumab-Entzug (Withdrawal-Arm) (n=60)

Patienten und Patientinnen, die in Woche 16 kein Ansprechen erreichten oder davor eine topische oder systemische Notfalltherapie benötigt hatten, erhielten im open-label Escape-Arm Lebrikizumab 250 mg alle zwei Wochen.

Patienten und Patientinnen, die während der Erhaltungsphase keine 50% Reduktion in EASI (EASI 50) aufrechterhielten, wurden ebenfalls dem Escape-Arm zugewiesen. Wurde im Escape-Arm innerhalb von 8 Wochen kein EASI 50 erreicht, musste die Studienmedikation abgesetzt werden.

Diejenigen Patienten und Patientinnen, die im Erhaltungszeitraum auf die Behandlung mit Lebrikizumab angesprochen hatten, konnten in die **Verlängerungs-/Langzeitstudie ADjoin** übertreten:



^a Lebrikizumab-treated patients received a 500-mg LD at Weeks 0 and 2; ^b Responders in ADvocate1&2 were defined as those patients who achieved either EASI 75 or IGA (0,1) following 16 weeks of lebrikizumab 250 mg Q2W treatment without the use of rescue therapy; ^c Patients who required short-term systemic treatment for AD in the Maintenance Period were assessed on a case-by-case basis

(Quelle: Guttman-Yassky E et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab Is Main-tained to Two Years in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Poster presented at Fall Clinical Dermatology Conference (Fall CDC 2023); 2023; Las Vegas, USA; 19-22 October 2023).

<p>Primärer Endpunkt</p>	<p>Co-primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten und Patientinnen mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline • Anteil der Patienten und Patientinnen, der eine Reduktion des EASI-Werts um mindestens 75% (EASI 75) erreichten <p>von Baseline bis Woche 16</p> <p>(Die Publikation bildet als primären Endpunkt nur das IGA-Ansprechen nach 16 Wochen ab und EASI 75 als sekundären Endpunkt, im Einklang mit einer Anforderung der FDA).</p> <p>Es erreichten in Woche 16 unter Lebrikizumab 250 mg Q2W signifikant mehr Patienten und Patientinnen IGA 0 oder 1 mit einer Verbesserung um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline. Ebenfalls erreichten signifikant mehr Patienten und Patientinnen EASI 75:</p> <table border="1" data-bbox="427 611 1485 801"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Advocate-1</th> <th colspan="2">Advocate-2</th> </tr> <tr> <th>Placebo (n=141)</th> <th>LEB 250mg Q2W (n=283)</th> <th>Placebo (n=146)</th> <th>LEB 250mg Q2W (n=281)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IGA 0 oder 1^a, %</td> <td>12.7</td> <td>43.1*</td> <td>10.8</td> <td>33.2*</td> </tr> <tr> <td>EASI 75, %</td> <td>16.2</td> <td>58.8*</td> <td>18.1</td> <td>52.1*</td> </tr> </tbody> </table> <p>^aPatienten und Patientinnen mit einem IGA von 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „beinahe erscheinungsfrei“) mit einer Reduktion um >2 Punkte gegenüber Baseline auf einer IGA-Skala von 0-4</p> <p>* $p < 0,001$ vs. Placebo</p>		Advocate-1		Advocate-2		Placebo (n=141)	LEB 250mg Q2W (n=283)	Placebo (n=146)	LEB 250mg Q2W (n=281)	IGA 0 oder 1 ^a , %	12.7	43.1*	10.8	33.2*	EASI 75, %	16.2	58.8*	18.1	52.1*										
	Advocate-1		Advocate-2																											
	Placebo (n=141)	LEB 250mg Q2W (n=283)	Placebo (n=146)	LEB 250mg Q2W (n=281)																										
IGA 0 oder 1 ^a , %	12.7	43.1*	10.8	33.2*																										
EASI 75, %	16.2	58.8*	18.1	52.1*																										
<p>Sekundäre Endpunkte</p>	<p>Wichtigste sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Prozentsatz der Patienten und Patientinnen, mit einer Reduktion des EASI-Werts um mindestens 90% (EASI 90), • der Prozentsatz der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte gegenüber Baseline auf der numerischen Pruritus-Bewertungsskala (Pruritus-NRS), • Beeinträchtigung des Schlafes durch Juckreiz (Schlafverlust-Skala). • der Prozentsatz der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte gegenüber Baseline im Dermatology Life Quality Index (DLQI) erreichte <p>Induktionsphase, Wochen 0-16</p> <p>In Woche 16 unter Lebrikizumab 250 mg Q2W erreichten signifikant mehr Patienten und Patientinnen die sekundären Endpunkte im Vergleich zu Placebo:</p> <table border="1" data-bbox="427 1429 1485 1910"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Advocate-1</th> <th colspan="2">Advocate-2</th> </tr> <tr> <th>Placebo (n=141)</th> <th>LEB 250mg Q2W (n=283)</th> <th>Placebo (n=146)</th> <th>LEB 250mg Q2W (n=281)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EASI 90, %</td> <td>9.0</td> <td>38.3*</td> <td>9.5</td> <td>30.7*</td> </tr> <tr> <td>Pruritus-NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), %</td> <td>13.0</td> <td>45.9*</td> <td>11.5</td> <td>39.8*</td> </tr> <tr> <td>Schlafverlust (Verbesserung um ≥ 2 Punkte), %</td> <td>4.7</td> <td>39.0*</td> <td>8.2</td> <td>28.0*</td> </tr> <tr> <td>DLQI (Verbesserung ≥ 4 Punkte), %</td> <td>33.8</td> <td>75.6*</td> <td>33.6</td> <td>66.3*</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Behandlungseffekte in Untergruppen (Gewicht, Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Schweregrad der Erkrankung und vorherige Anwendung von systemischen Therapien) in ADvocate-1 und ADvocate-2 stimmten mit den Ergebnissen in der gesamten Studienpopulation während der Induktionsphase überein.</p>		Advocate-1		Advocate-2		Placebo (n=141)	LEB 250mg Q2W (n=283)	Placebo (n=146)	LEB 250mg Q2W (n=281)	EASI 90, %	9.0	38.3*	9.5	30.7*	Pruritus-NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), %	13.0	45.9*	11.5	39.8*	Schlafverlust (Verbesserung um ≥ 2 Punkte), %	4.7	39.0*	8.2	28.0*	DLQI (Verbesserung ≥ 4 Punkte), %	33.8	75.6*	33.6	66.3*
	Advocate-1		Advocate-2																											
	Placebo (n=141)	LEB 250mg Q2W (n=283)	Placebo (n=146)	LEB 250mg Q2W (n=281)																										
EASI 90, %	9.0	38.3*	9.5	30.7*																										
Pruritus-NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), %	13.0	45.9*	11.5	39.8*																										
Schlafverlust (Verbesserung um ≥ 2 Punkte), %	4.7	39.0*	8.2	28.0*																										
DLQI (Verbesserung ≥ 4 Punkte), %	33.8	75.6*	33.6	66.3*																										

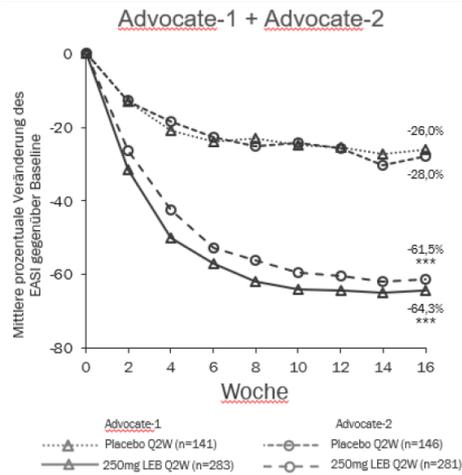


Abb.1: Mittlere prozentuale EASI-Veränderung von Baseline bis Woche 16

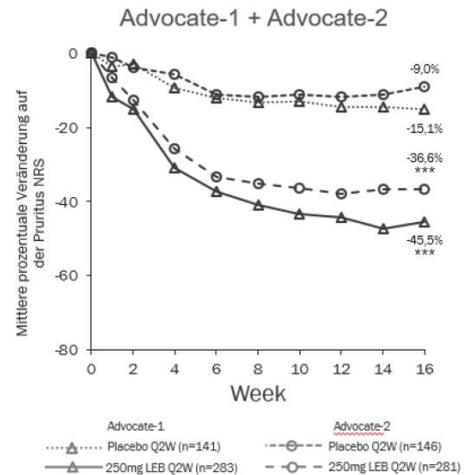


Abb.2: Mittlere prozentuale Veränderung auf der Pruritus-NRS von Baseline bis Woche 16

In den beiden Studien benötigten weniger Patienten und Patientinnen, die auf Lebrikizumab randomisiert wurden, eine Rescue-Therapie (topische Kortikosteroide, systemische Kortikosteroide, Immunsuppressiva) als Patienten und Patientinnen, die nach Randomisierung Placebo erhielten (14,7% bzw. 36,6% in beiden Studien).

Erhaltungszeitraum, Wochen 16-52

Die Ergebnisse der Lebrikizumab-Monotherapie in ADvocate-1 und ADvocate-2 in Woche 52 bei Patienten und Patientinnen, die in ADvocate-1 und ADvocate-2 in Woche 16 auf die Behandlung ansprachen sind wie folgt (gepoolte Analyse):

	Placebo ^d (LEB Absetzen) N=60	LEB 250mg Q2W N=113	LEB 250mg Q4W N=118
IGA 0 oder 1 ^a , %	47.9	71.2*	76.9**
EASI 75, % ^b	66.4	78.4	81.7*
EASI 90, % ^b	41.9	64.0*	66.4**
Pruritus-NRS, % ^c (Verbesserung um ≥ 4 Punkte)	66.3	84.6	84.7

^aPatienten und Patientinnen mit einem IGA von 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „beinahe erscheinungsfrei“) mit einer Reduktion um >2 Punkte gegenüber Baseline auf einer IGA-Skala von 0-4

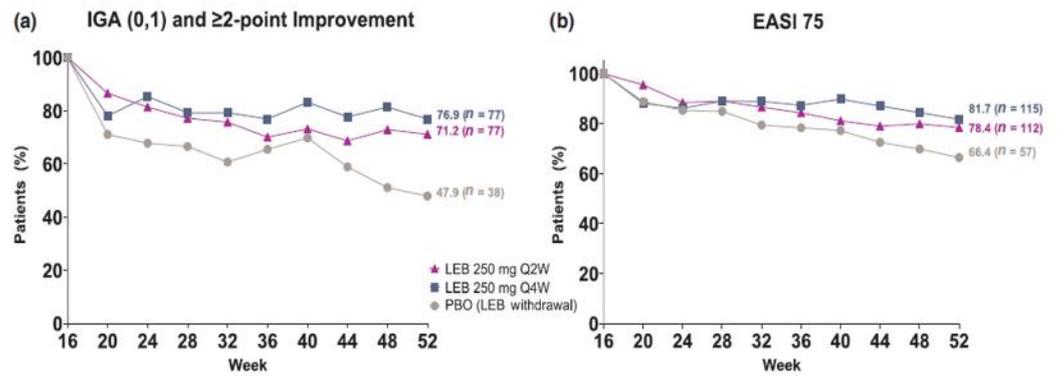
^bPatienten und Patientinnen, die in Woche 16 EASI 75 erreichten und in Woche 52 weiterhin EASI 75 aufwiesen oder Patienten und Patientinnen, die in Woche 16 EASI 75 erreichten und in Woche 52 EASI 90 aufwiesen.

^cDer Prozentsatz wird relativ zur Anzahl der Patienten und Patientinnen mit einer Baseline-Pruritus-NRS ≥ 4 berechnet.

^dPatienten und Patientinnen, die in Woche 16 auf Lebrikizumab 250 mg Q2W ansprachen (IGA 0 oder 1 oder EASI 75) und dann auf Placebo randomisiert wurden.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ vs. Placebo

Die nachfolgende Grafik zeigt den Verlauf im IGA und EASI-75 über Dauer des Erhaltungszeitraums unter den re-randomisierten Patienten und Patientinnen in Woche 16:



Verlängerungsstudie ADjoin (bis total 104 Wochen) präsentiert als Poster

Ungefähr 90 % der Patienten und Patientinnen, die auf Lebrikizumab ansprachen, zeigten eine stabile EASI 75- und Pruritus-NRS-Verbesserung ≥ 3 ohne oder mit minimalen Schwankungen über die zwei Behandlungsjahre hinweg.

(Quelle: Silverberg J et al. (2024). "Lebrikizumab Provides Stable Skin Response With No or Minimal Fluctuations for Up to 2 Years in Patients With Atopic Dermatitis. Poster 52792 presented at American Academy of Dermatology; San Diego, USA; 8-12 March 2024.)

Sicherheitsrelevante Aspekte

Unerwünschte Wirkungen (AEs) während der Induktionsphase wurden berichtet in 129 von 282 Patienten und Patientinnen (45.7%) unter Lebrikizumab und in 73 von 141 Patienten und Patientinnen (51.8%) unter Placebo in ADvocate-1 und 150 von 281 (53.4%) unter Lebrikizumab und in 96 von 145 (66.2%) unter Placebo in ADvocate-2. Die meisten AEs waren von mildem bis moderatem Schweregrad und nur rund 5% (Placebo) respektive 2.5% (Lebrikizumab) wurden als schwerwiegend eingestuft.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen während der Induktionsphase, die in $\geq 5\%$ der Patienten und Patientinnen unter Lebrikizumab auftraten waren Infektionen, Konjunktivitis, Verschlechterung der AD, Nasopharyngitis und Kopfschmerzen. Davon war jedoch nur die Konjunktivitis konsistent häufiger als in der Placebo-Gruppe (bei 7,4% vs. 2,8% in Studie 1 und bei 7,5% vs. 2,1% in Studie 2), aber in den meisten Fällen mild bis moderat im Schweregrad:

Event	Trial 1		Trial 2	
	Placebo (N=141)	Lebrikizumab (N=282)	Placebo (N=145)	Lebrikizumab (N=281)
	(number of patients (percent))			
Adverse events reported in $\geq 5\%$ of the patients in a lebrikizumab group				
Conjunctivitis§	4 (2.8)	21 (7.4)	3 (2.1)	21 (7.5)
Exacerbation of atopic dermatitis	30 (21.3)	17 (6.0)	39 (26.9)	29 (10.3)
Nasopharyngitis	4 (2.8)	11 (3.9)	3 (2.1)	14 (5.0)
Headache	2 (1.4)	9 (3.2)	6 (4.1)	14 (5.0)
Adverse events of clinical interest				
Infection¶	28 (19.9)	61 (21.6)	30 (20.7)	65 (23.1)
Skin infection	8 (5.7)	8 (2.8)	9 (6.2)	4 (1.4)
Potential opportunistic infection	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.7)	3 (1.1)
Herpes infection**	6 (4.3)	9 (3.2)	7 (4.8)	8 (2.8)
Eosinophilia	3 (2.1)	1 (0.4)	0	3 (1.1)
Eosinophil-related disorder††	0	0	0	0
Injection-site reaction‡‡	3 (2.1)	3 (1.1)	1 (0.7)	6 (2.1)
Cancer§§	0	0	2 (1.4)	1 (0.4)
Nonmelanoma skin cancer	0	0	2 (1.4)	1 (0.4)
Other cancer	0	0	0	0

	<p>Im Erhaltungszeitraum waren die häufigsten behandlungsbedingten AEs (TEAEs) über beide Studien hinweg atopische Dermatitis (8.9%), Konjunktivitis (8.2%), Nasopharyngitis (8.2%) und allergische Konjunktivitis (6.0%). Die Häufigkeit von Reaktionen an der Injektionsstelle war tief (2.4%), und es wurden keine Fälle von Anaphylaxie beobachtet. Eosinophilie trat bei 1.5% der Patienten und Patientinnen auf, jedoch ohne Eosinophilie-assoziierte Störungen, und die Häufigkeit von Herpes-Virus-Infektionen lag bei 5.0%. Generell war das Sicherheitsprofil im Erhaltungszeitraum vergleichbar mit demjenigen der Induktionsphase, und auch zwischen der Q2W und Q4W Dosierung.</p>
--	---

Studie 2 - ADhere

Simpson et al. *Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere)*. 2023. *JAMA Dermatol*;159(2):182-191.

Design	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, Multizenter Phase III Studie über 16 Wochen
Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Relevante Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und einem Gewicht ≥ 40 kg • Chronische mittelschwere bis schwere AD seit mindestens einem Jahr: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 ○ Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3 ○ Betroffene Körperoberfläche (BSA) $\geq 10\%$ • Unzureichendes Ansprechen auf topische Medikamente <p>Relevante Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorgängige Behandlung mit Lebrikizumab, Dupilumab oder Tralokinumab • Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva/Immunmodulatoren oder Phototherapie in den 4 Wochen vor dem Baseline Visit
Intervention	<p>Die Patienten und Patientinnen wurden wie folgt 2:1 randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: Lebrikizumab 250 mg s.c. Q2W, mit 500 mg Ladedosis in Woche 0 und 2 (n=145) plus topische Kortikosteroide (TKS)* • Gruppe 2: Placebo s.c. Q2W (n=66) plus topische Kortikosteroide (TKS)* <p>*topische Calcineurininhibitoren für empfindliche Körperregionen waren erlaubt. Die Studienzentren gaben ein mittelpotentes TKS (Triamcinolon Acetonid, 0.1% Creme) und ein tiefpotentes TKS (Hydrocortison, 1% Creme) ab.</p> <p>Den Patienten und Patientinnen wurde gestattet, die Einnahme von TKS je nach Bedarf zu reduzieren oder zu beenden, und die Behandlung konnte nach Bedarf der Patienten und Patientinnen wieder aufgenommen werden. Bei Patienten und Patientinnen, die eine systemische Notfalltherapie benötigten, wurde die Studienmedikation abgesetzt.</p>
Primärer Endpunkt	<p>Co-primäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten und Patientinnen mit IGA 0 oder 1 („erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“) mit einer Reduktion um ≥ 2 Punkte gegenüber Baseline • Anteil der Patienten und Patientinnen, der eine Reduktion des EASI-Werts um mindestens 75% (EASI 75) von Baseline bis Woche 16 erreichten <p>In Woche 16 betrug der Anteil an Patienten und Patientinnen mit IGA 0/1 und einer mindestens 2-Punkt-Reduktion 41.2% (60/145) unter Lebrikizumab+TKS versus 22.1% (15/66) unter Placebo+TKS; p=0.01. Die statistische Signifikanz wurde ab der 8. Woche erreicht. Ebenso erreichten signifikant mehr Patienten und Patientinnen ein EASI-75 in Woche 16 (69.5%) unter Lebrikizumab+TKS im Vergleich zu Placebo+TKS (42.2%); p<0.001.</p>
Sekundäre Endpunkte	<p>Wichtigste sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Prozentsatz der Patienten und Patientinnen, mit einer Reduktion des EASI-Werts um mindestens 90% (EASI 90), • der Prozentsatz der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte gegenüber Baseline auf der numerischen Pruritus-Bewertungsskala (Pruritus-NRS),

	<ul style="list-style-type: none"> • der Prozentsatz der Patienten und Patientinnen mit einer Verbesserung um mindestens 4 Punkte gegenüber Baseline im Dermatology Life Quality Index (DLQI) erreichte • Beeinträchtigung des Schlafes durch Juckreiz (Schlafverlust-Skala). <p>Unter Lebrikizumab 250 mg Q2W erreichten signifikant mehr Patienten und Patientinnen die sekundären Endpunkte im Vergleich zu Placebo:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">ADhere</th> </tr> <tr> <th>Placebo+TCS (n=66)</th> <th>LEB 250mg Q2W+TCS (n=145)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EASI 90, %</td> <td>21.7</td> <td>41.2*</td> </tr> <tr> <td>Pruritus-NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), %</td> <td>31.9</td> <td>50.6*</td> </tr> <tr> <td>Schlafverlust (Schlafverslust-Skala Δ versus Baseline)</td> <td>-0.8</td> <td>-1.1*</td> </tr> <tr> <td>DLQI (Verbesserung ≥ 4 Punkte), %</td> <td>58.7%</td> <td>77.4%*</td> </tr> </tbody> </table> <p>* $p < 0,05$ vs. Placebo</p> <p>Mehr als doppelt so viele Patienten und Patientinnen im Placebo + TCS-Arm wie im Lebrikizumab + TCS-Arm benötigten eine Notfalltherapie: 10,6% vs. 4,1%.</p>		ADhere		Placebo+TCS (n=66)	LEB 250mg Q2W+TCS (n=145)	EASI 90, %	21.7	41.2*	Pruritus-NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), %	31.9	50.6*	Schlafverlust (Schlafverslust-Skala Δ versus Baseline)	-0.8	-1.1*	DLQI (Verbesserung ≥ 4 Punkte), %	58.7%	77.4%*
	ADhere																	
	Placebo+TCS (n=66)	LEB 250mg Q2W+TCS (n=145)																
EASI 90, %	21.7	41.2*																
Pruritus-NRS (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), %	31.9	50.6*																
Schlafverlust (Schlafverslust-Skala Δ versus Baseline)	-0.8	-1.1*																
DLQI (Verbesserung ≥ 4 Punkte), %	58.7%	77.4%*																
Sicherheitsrelevante Aspekte	<p>Behandlungsbedingte Nebenwirkungen (TEAEs) wurden bei 63 Patienten und Patientinnen unter Lebrikizumab+TKS (43.4 %) berichtet versus 23 (34.8 %) Patienten und Patientinnen, die Placebo+TKS erhielten. Häufiger im Verum- als im Placebo-Arm waren Konjunktivitis (7 (4.8%) vs. 0 (0%)), Kopfschmerzen (7 (4.8%) vs. 1 (1.5%)), Herpes-Infektionen (5 (3.4%) vs. 1 (1.5%)), Hypertonie (4 (2.8%) vs. 1 (1.5%)), und Reaktionen an der Injektionsstelle (4 (2.8%) vs. 1 (1.5%)). Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten bei 2 (1.4%) Patienten und Patientinnen unter Lebrikizumab+TKS und bei einem Patienten und Patientinnen (1.5%) unter Placebo+TKS auf. Das Sicherheitsprofil war konsistent mit den anderen Studien.</p>																	

Studie 3 - Adore

Paller et al. Safety and Efficacy of Lebrikizumab in Adolescent Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A 52-Week, Open-Label, Phase 3 Study. 2023. *Dermatol Ther (Heidelb)*;13(7):1517-34.

Design	Einarmige, offene Multizenter Phase III-Studie über 52 Wochen zur Erhebung der Sicherheit und Wirksamkeit von Lebrikizumab bei adoleszenten Patienten und Patientinnen
Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Relevante Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jugendliche ≥ 12 Jahre und < 18 Jahre mit einem Gewicht ≥ 40 kg • Chronische mittelschwere bis schwere AD seit mindestens einem Jahr: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥ 16 ○ Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3 ○ Betroffene Körperoberfläche (BSA) $\geq 10\%$ <p>Relevante Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unkontrollierte chronische Krankheit, die möglicherweise schubweise Verabreichung oraler Kortikosteroide erfordert • Aktive endoparasitische Erkrankung oder erhöhtes Risiko hierfür • Maligne Erkrankungen in der Anamnese in den letzten 5 Jahren <p>Die eingeschlossene Population war sehr ausgeglichen mit 52.4% weiblichen und 47.6% männlichen Teilnehmenden. Das Durchschnittsalter lag bei 14.6 Jahren.</p>

Intervention	Die Patienten und Patientinnen (n=206) erhielten eine Lebrikizumab 500 mg s.c. Ladedosis in Woche 0 und 2, gefolgt von Lebrikizumab 250 mg s.c. alle zwei Wochen bis zur 52. Woche																																				
Primärer Endpunkt	<p>Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten und Patientinnen, welche die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) abbrachen.</p> <p>Die Resultate des primären Endpunkts sind wie folgt:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Unerwünschte Wirkungen die zum Studienabbruch führten:</th> <th>n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Herzstillstand^a</td> <td>1 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>Allergische Konjunktivitis</td> <td>1 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>Kutanes T-Zell-Lymphom</td> <td>1 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>Hämolytische Anämie</td> <td>1 (0.5)</td> </tr> <tr> <td>Schmerzen an der Injektionsstelle</td> <td>1 (0.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a In den Krankenhausakten wurden Herzstillstand und COVID-19 vermerkt. Der Tod durch Herzstillstand wurde vom Prüfarzt als im Zusammenhang mit COVID-19 und nicht im Zusammenhang mit dem Studienmedikament eingeordnet.</p> <p>Von den 206 eingeschlossenen Patienten und Patientinnen beendeten 172 die Behandlungsphase bis Woche 52. Die häufigsten Gründe für einen Studienabbruch waren Rückzug der Einverständniserklärung (6.3%) und «lost to follow-up» (3.9%).</p>	Unerwünschte Wirkungen die zum Studienabbruch führten:	n (%)	Herzstillstand ^a	1 (0.5)	Allergische Konjunktivitis	1 (0.5)	Kutanes T-Zell-Lymphom	1 (0.5)	Hämolytische Anämie	1 (0.5)	Schmerzen an der Injektionsstelle	1 (0.5)																								
Unerwünschte Wirkungen die zum Studienabbruch führten:	n (%)																																				
Herzstillstand ^a	1 (0.5)																																				
Allergische Konjunktivitis	1 (0.5)																																				
Kutanes T-Zell-Lymphom	1 (0.5)																																				
Hämolytische Anämie	1 (0.5)																																				
Schmerzen an der Injektionsstelle	1 (0.5)																																				
Sekundäre Endpunkte	<p>Sekundäre Endpunkte umfassten die Wirksamkeitsparameter, die auch in den randomisierten Studien ADvocate 1&2 und ADhere erhoben wurden, und sind wie folgt:</p> <p>Table 3 Summary of efficacy outcomes in the safety population</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Efficacy outcome</th> <th>LEB 250 mg Q2W</th> <th>Efficacy outcome</th> <th>LEB 250 mg Q2W</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EASI-75</td> <td></td> <td>IGA (0,1) with \geq 2-point reduction from baseline</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Week 4</td> <td>59 (28.6) [22.4, 34.8]</td> <td>Week 4</td> <td>30 (14.4) [9.5, 19.2]</td> </tr> <tr> <td>Week 16</td> <td>151 (73.2) [67.0, 79.4]</td> <td>Week 16</td> <td>95 (46.3) [39.3, 53.2]</td> </tr> <tr> <td>Week 52</td> <td>169 (81.9) [76.5, 87.4]</td> <td>Week 52</td> <td>129 (62.6) [55.6, 69.6]</td> </tr> <tr> <td>EASI-90</td> <td></td> <td>BSA change from baseline, mean (SD)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Week 4</td> <td>25 (12.0) [7.5, 16.5]</td> <td>Week 4</td> <td>- 19.9 (16.9)</td> </tr> <tr> <td>Week 16</td> <td>91 (44.0) [37.1, 50.9]</td> <td>Week 16</td> <td>- 33.5 (19.4)</td> </tr> <tr> <td>Week 52</td> <td>127 (61.4) [54.5, 68.3]</td> <td>Week 52</td> <td>- 37.6 (21.1)</td> </tr> </tbody> </table>	Efficacy outcome	LEB 250 mg Q2W	Efficacy outcome	LEB 250 mg Q2W	EASI-75		IGA (0,1) with \geq 2-point reduction from baseline		Week 4	59 (28.6) [22.4, 34.8]	Week 4	30 (14.4) [9.5, 19.2]	Week 16	151 (73.2) [67.0, 79.4]	Week 16	95 (46.3) [39.3, 53.2]	Week 52	169 (81.9) [76.5, 87.4]	Week 52	129 (62.6) [55.6, 69.6]	EASI-90		BSA change from baseline, mean (SD)		Week 4	25 (12.0) [7.5, 16.5]	Week 4	- 19.9 (16.9)	Week 16	91 (44.0) [37.1, 50.9]	Week 16	- 33.5 (19.4)	Week 52	127 (61.4) [54.5, 68.3]	Week 52	- 37.6 (21.1)
Efficacy outcome	LEB 250 mg Q2W	Efficacy outcome	LEB 250 mg Q2W																																		
EASI-75		IGA (0,1) with \geq 2-point reduction from baseline																																			
Week 4	59 (28.6) [22.4, 34.8]	Week 4	30 (14.4) [9.5, 19.2]																																		
Week 16	151 (73.2) [67.0, 79.4]	Week 16	95 (46.3) [39.3, 53.2]																																		
Week 52	169 (81.9) [76.5, 87.4]	Week 52	129 (62.6) [55.6, 69.6]																																		
EASI-90		BSA change from baseline, mean (SD)																																			
Week 4	25 (12.0) [7.5, 16.5]	Week 4	- 19.9 (16.9)																																		
Week 16	91 (44.0) [37.1, 50.9]	Week 16	- 33.5 (19.4)																																		
Week 52	127 (61.4) [54.5, 68.3]	Week 52	- 37.6 (21.1)																																		
Sicherheitsrelevante Aspekte	Lebrikizumab zeigte ein Sicherheitsprofil konsistent mit den vorangehenden Studien, in denen auch ein Teil adoleszente Patienten und Patientinnen eingeschlossen wurden. Die häufigsten behandlungsbedingten TEAEs waren Atopische Dermatitis (13.1%), Nasopharyngitis (9.7%), COVID-19 Infektion (8.7%), Infektionen der oberen Atemwege (6.3%), Kopfschmerzen (5.8%) und oraler Herpes (5.3%). Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen die auftraten waren Atopische Dermatitis, Gallenstein, Herzstillstand, allergische Konjunktivitis, Mehrfachverletzungen und Hodentorsion (jeweils n=1).																																				

Sicherheit / Verträglichkeit

EMA Assessment Report vom 14.09.2023 (EMA/453942/2023)

Für Patienten und Patientinnen mit atopischer Dermatitis, die mit Lebrikizumab behandelt werden, wurden keine grösseren Sicherheitsprobleme festgestellt, und das Sicherheitsprofil ist insgesamt tragbar. Die Daten deuten darauf hin, dass die meisten unerwünschten Ereignisse (UE) innerhalb der ersten Monate der medikamentösen Behandlung auftreten und dass sich das UE-Muster im Laufe der Zeit nicht ändert. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen verschiedenen Lebrikizumab-Dosierungsschemata (Q2W vs. Q4W in der Erhaltungsphase) beobachtet. Es wurden auch keine Unterschiede im UE-Muster zwischen Monotherapie und Lebrikizumab + topischer Behandlung beobachtet. Das allgemeine Sicherheitsprofil bei allen Jugendlichen, die einer beliebigen Lebrikizumab-Dosis ausgesetzt waren, stimmte hinsichtlich Häufigkeit und Art unerwünschter Ereignisse mit

dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen überein. Es fehlen Daten zur Langzeitsicherheit von Lebrikizumab sowie zur Sicherheit bei schwangeren und stillenden Frauen; die Erhebung dieser Daten ist Teil des Risk Management Plans (Quelle: EMA Assessment Report Ebglyss, EMA/453942/2023).

Fachinformation:

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Konjunktivitis (6.9%), Reaktionen an der Injektionsstelle (2.6%), allergische Konjunktivitis (1.8%) und trockene Augen (1.4%).

Auflistung unerwünschter Wirkungen gemäss Fachinformation:

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Wirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig Gelegentlich	Konjunktivitis Herpes zoster
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Eosinophilie
Augenerkrankungen	Häufig	Allergische Konjunktivitis, Trockene Augen
	Gelegentlich	Keratitis Blepharitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle

[...]

Langzeitsicherheit

Die Langzeitsicherheit von Lebrikizumab wurde in 5 klinischen Studien bewertet: In den beiden Monotherapie-Studien (ADvocate-1, ADvocate-2) für bis zu 52 Wochen, und in der TCS-Kombinationstherapie-Studie (ADhere) mit einer Langzeit-Verlängerungsstudie (ADjoin) über insgesamt 56 Wochen sowie in der Monotherapie-Studie ADore bei Jugendlichen ebenfalls über bis zu 52 Wochen. Das Sicherheitsprofil von Lebrikizumab als Monotherapie bis einschliesslich Woche 52 oder in Kombination mit TCS bis einschliesslich Woche 56 stimmt mit dem Sicherheitsprofil überein, das bis (einschliesslich) Woche 16 beobachtet wurde.

Medizinische Leitlinien

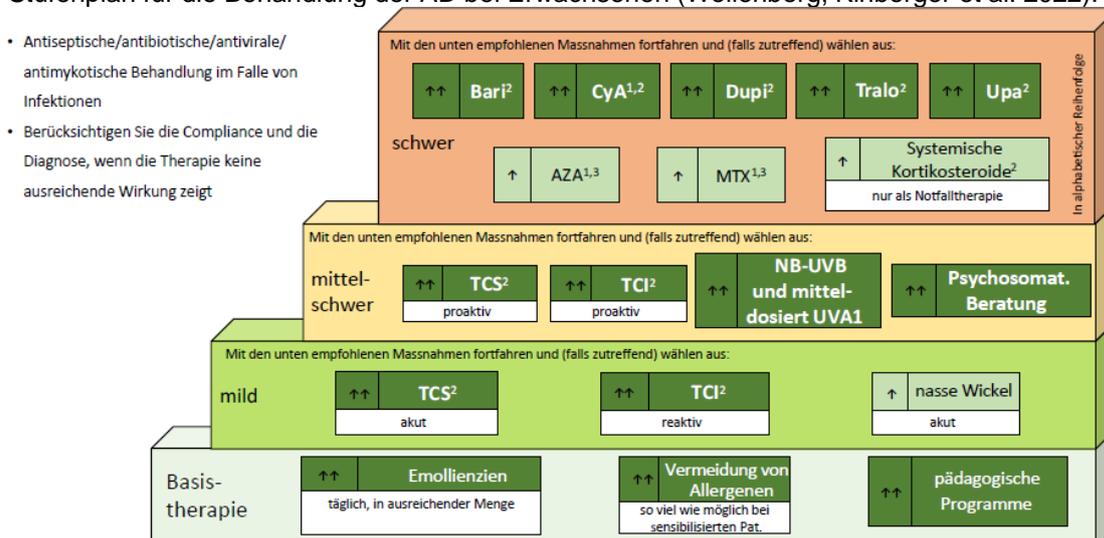
European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy

(Wollenberg et al. 2022. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Sep;36(9):1409-1431)

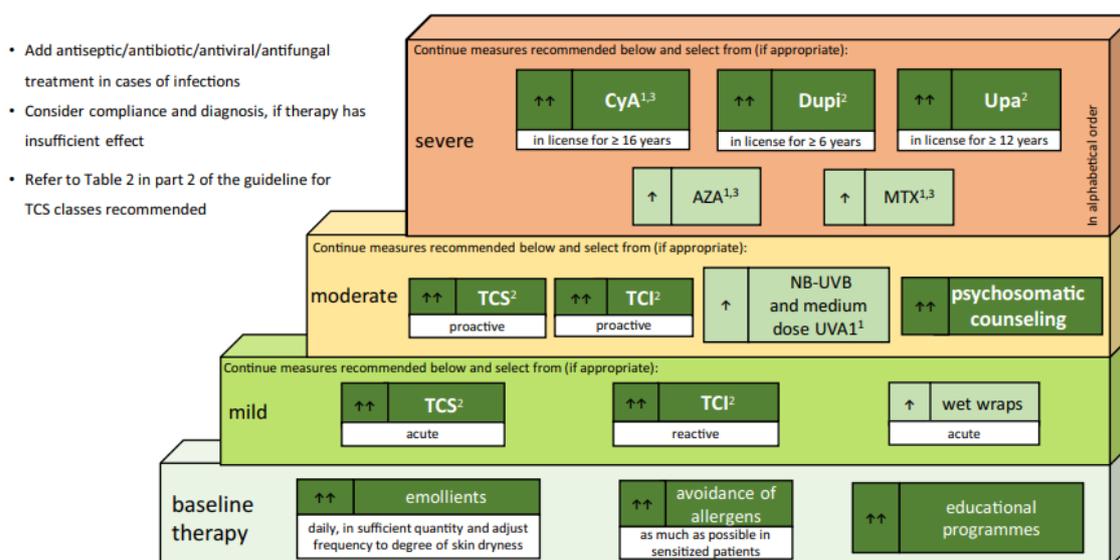
Lebrikizumab wird zwar erwähnt, aber aufgrund der zum Zeitpunkt der Guideline Erstellung noch nicht erfolgten Zulassung weltweit wird keine Empfehlung abgegeben.

Diese Guideline empfiehlt einen Stufenansatz wie folgt:

Stufenplan für die Behandlung der AD bei Erwachsenen (Wollenberg, Kinberger et al. 2022):



Stufenplan für die Behandlung der AD bei Kindern und Adoleszenten (Wollenberg, Kinberger et al. 2022):



Symbols	Implications (adapted from GRADE ¹)
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice.
↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not.

¹ Einschränkungen siehe Leitlinientext

² Zugelassene Indikation

³ Off-Label-Behandlung

Abkürzungen. Abro: Abrocitinib; AZA: Azathioprin; Bari: Baricitinib; CyA: Ciclosporin; Dupi: Dupilumab; MTX: Methotrexat; TCI: Topische Calcineurin-Inhibitoren; TCS: Topische Kortikosteroide; Tralo: Tralokinumab; Upa: Upadacitinib; UVA1: Ultraviolett A1; NB-UVB: Schmalband-Ultraviolett B

S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ (AWMF-Registernr. 013-027) (2023) (S3-Leitlinie 2023)

Eine systemische Therapie der AD ist angezeigt, wenn die Erkrankung nicht mit topischen Behandlungen – im Erwachsenenalter ggf. auch nicht mit einer UV-Lichttherapie - ausreichend kontrolliert werden kann.

Lebrikizumab wird erwähnt aber **ohne spezifische Empfehlung**, da zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie das Medikament weltweit noch für keine Indikation zugelassen war.

Als Möglichkeiten für systemische Therapien werden die folgenden erwähnt und bewertet:

- Kurzzeitintervention mit systemischen **Glukokortikosteroiden**: Systemische Glukokortikosteroide sollten bei Patient:innen mit AD ausschließlich als Kurzzeittherapie („Rescue-Therapie“) bei akuten Schüben bis maximal 3 Wochen eingesetzt werden (Empfehlung, konsensbasiert).
- Intervalltherapie mit **Ciclosporin**: Ciclosporin kann bei erwachsenen Patient:innen mit AD, für die eine systemische Behandlung in Frage kommt, als Intervalltherapie zur Krankheitskontrolle erwogen werden (Empfehlung offen, evidenz- und konsensbasiert), jedoch soll das Verhältnis von zu erwartetem Nutzen zu Risiken vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen individuell geprüft werden (starke Empfehlung, konsensbasiert). Bei gutem Ansprechen soll eine Therapieunterbrechung nach 4-6 Monaten erfolgen (Starke Empfehlung, konsensbasiert). Studiendaten zum Einsatz von Ciclosporin bei Kindern und Jugendlichen sind begrenzt.
- Intervall- oder Langzeittherapie mit **Dupilumab**: Dupilumab soll bei Kindern und Erwachsenen mit moderater bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, eingesetzt werden (starke Empfehlung, evidenz- und konsensbasiert). Dupilumab soll bei AD als Langzeittherapie eingesetzt werden (starke Empfehlung, konsensbasiert)
- Intervall- oder Langzeittherapie mit **Tralokinumab**: Tralokinumab soll bei Kindern ab einem Lebensalter von 12 Jahren und bei erwachsenen Patient:innen mit moderater bis schwerer

AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, eingesetzt werden (starke Empfehlung, evidenz- und konsensbasiert). Tralokinumab soll bei AD als Langzeittherapie eingesetzt werden (starke Empfehlung, konsensbasiert).

- Intervall- oder Langzeittherapie mit **JAK-Inhibitoren**: Vor dem Einsatz von JAK-Inhibitoren soll ein Screening und im Verlauf ein Monitoring durchgeführt werden und das individuelle Risiko schwerer Infektionen sorgfältig ermittelt werden (starke Empfehlung, konsensbasiert). JAK-Inhibitoren sollen nicht bei vorbekannten thromboembolischen Ereignissen oder genetisch bedingten erhöhten Thromboserisiken eingesetzt werden (Starke Empfehlung, konsensbasiert). **Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib** sollen bei erwachsenen Patient:innen mit moderater bis schwerer AD, für die eine systemische Therapie in Frage kommt, eingesetzt werden (starke Empfehlung, evidenz- und konsensbasiert). Für Kinder ab 12 Jahren ist nur Upadacitinib mit starker Empfehlung aufgeführt.
- Für die Off-label Therapien **Azathioprin** und **Mycophenolat-Mofetil** sind die Empfehlungen offen, für **Methotrexat** besteht eine konsens- und evidenzbasierte Empfehlung, **Alitretinoin** wird konsensbasiert empfohlen

US-Guideline: Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. Chu et al. 2024. Ann Allergy Asthma Immunol. Mar;132(3):274-312.

Für **Lebrikizumab** gibt es auch hier noch keine spezifische Empfehlung, jedoch findet sich im Abschnitt zu den Biologika folgender Satz: „*The panel did not yet issue a formal recommendation for one agent over the other. The evidence for benefits, however, provides stronger support for dupilumab compared with agents targeting solely IL-13, such as tralokinumab or lebrikizumab*“.

Stark empfohlen werden in dieser Guideline nur die Biologika Dupilumab und Tralokinumab. Die JAK-Inhibitoren werden nur noch bedingt empfohlen.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es gibt keine direkten Vergleichsstudien von Lebrikizumab mit anderen Biologika oder mit JAK-Inhibitoren in der Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis. Die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln, insbesondere systemischen Therapien, kann nicht direkt beurteilt werden.

In einer Netzwerk-Metaanalyse wurden 149 randomisierte klinische Phase 2- und Phase 3-Studien mit systemischen AD Therapien ausgewertet, darunter die pivotalen Lebrikizumab-Studien ADvocate 1&2 sowie ADhere (Chu AWL et al. Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. J Allergy Clin Immunol. 2023 Dec;152(6):1470-1492.). Die Autoren kommen zu folgender genereller Schlussfolgerung im graphischen Abstract “High-dose upadacitinib was among the most effective for multiple outcomes, but also among the most harmful. Dupilumab, lebrikizumab, and tralokinumab are generally of intermediate effectiveness and favourable safety.”

Die drei Biologika Dupilumab, Lebrikizumab und Tralokinumab scheinen dabei eine ähnliche Wirksamkeit zu zeigen, wobei Dupilumab eine Tendenz zu leicht höherer Effektivität als Lebrikizumab aufweist, Tralokinumab zeigte hingegen eher eine Tendenz zu leicht schwächerer Wirksamkeit, zumindest in den wichtigsten Endpunkten mit hohem bis mittlerem Evidenzgrad wie AD Schweregrad (EASI/POEM), Juckreiz (NRS), Schlafunterbrüche (NRS) und AD-bezogene Lebensqualität (DLQI).

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In den pivotalen Studien Advocate 1&2, ADhere und ADore hat Lebrikizumab bei mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei Jugendlichen und Erwachsenen eine Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo oder rein topischer Behandlung gezeigt, auch in der Langzeitbehandlung über 2 Jahre. Da di-

rekte Vergleichsstudien mit anderen systemischen AD Therapien fehlen, ist die Einordnung der gezeigten Effekte schwierig, die Wirksamkeit scheint jedoch in einem vergleichbaren Bereich mit den zwei anderen für die Behandlung dieser Indikation zugelassenen Antikörpern Dupilumab (DUPIXENT) und Tralokinumab (ADTRALZA) zu liegen, wie eine Netzwerk-Metaanalyse bestätigt. Auch in den Leitlinien ist der Platz von Lebrikizumab noch unklar; Langzeitdaten über einen längeren Zeitraum als 2 Jahre fehlen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

EBGLYSS wird als Injektionslösung in einer Fertigspritze oder einem Fertigpen mit je 2 ml Lösung und 250mg Lebrikizumab (125 mg/ml) angeboten. Eine Packung enthält jeweils 2 Fertigspritzen oder 2 Fertigpens. Gemäss provisorischer Fachinformation sind auch Packungen mit nur einer Einheit Fertigspritze/Fertigpen geplant, für diese wurde aber keine Vergütung beantragt.

Für die Ladedosis in Woche 0 und 2 müssen je zwei Injektionen verabreicht werden, danach wird eine Injektion im Abstand von zwei Wochen vorgenommen in Woche 4, 6, 8, 12, 14 und 16. Für die Erhaltungsdosis nach der 16. Woche wird alle 4 Wochen eine Injektion durchgeführt.

Für die Ladedosis im ersten Monat werden zwei Packungen gebraucht (Woche 0 & 2), danach werden insgesamt 3 Packungen für die Wochen 4-16 gebraucht, und in der Erhaltungstherapie nach der 16. Woche reicht eine Packung für 56 Tage. Die Erhaltungstherapie erfolgt als Dauertherapie. Bei fachinformationsgemässer Anwendung kommt es zu keinem Verwurf.

Die Dosis ist identisch für Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahre, mindestens 40 kg Körpergewicht), eine Dosisanpassung für das Körpergewicht, bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen oder bei älteren Patienten und Patientinnen ist nicht erforderlich

Die Packungen sind im Kühlschrank (2°-8°C) aufzubewahren. Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank kann EBGLYSS bei maximal 30°C gelagert werden und muss innert 7 Tagen verwendet werden.

In den Referenzländern wird EBGLYSS, sofern verfügbar, in der gleichen Dosisstärke und ebenfalls in Packungen à 2 (Dänemark, UK) oder zusätzlich dazu in Packungen à 3 Fertigspritzen/Fertigpens (Deutschland) oder à 1 Fertigspritze (Österreich) angeboten.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic Vorbescheid Gutheissung vom 11.04.2024

Im Abschnitt «Aspekte Clinical Assessment» wird festgehalten, dass es aus klinischer Sicht keine bedeutenden Bedenken gegen eine Zulassung von EBGLYSS in der beantragten Indikation gibt

EMA Assessment report vom 14.09.2023 (EMA/453942/2023)

“2.6.7. Conclusions on the clinical efficacy

Lebrikizumab demonstrated a statistically significant and clinically relevant improvements over placebo when used as monotherapy or in combination with TCS in adolescent and adult patients with moderate to severe AD who are candidate for systemic therapy. The co-primary endpoints were met in all 3 pivotal studies, supported by several key secondary efficacy endpoints. The proposed posology for the induction period is 500 mg at week 0 and week 2 followed by 250 mg every other week until week 16. For the maintenance period, the proposed posology is 250 mg every four weeks. The posology is endorsed by CHMP. “

“2.6.10. Conclusions on the clinical safety

No major safety issues are identified for patients with atopic dermatitis treated with lebrikizumab and the overall safety profile is manageable. The data suggest that most AEs occur within the first few months of drug treatment and that the AE pattern does not change over time. No clinically meaningful differences were observed between different lebrikizumab dosing regimens (Q2W vs. Q4W in the maintenance phase). No differences in AE pattern were seen between monotherapy and lebrikizumab

+ topical treatment. The overall safety profile in all adolescents exposed to any dose of lebrikizumab was consistent with the safety profile in adults in terms of frequency and nature of adverse events. The frequency of treatment emergent anti-drug antibody formation was low, up to 2.8% of patients treated with 250 mg lebrikizumab developed ADAs. No clinically meaningful association was found between TE ADA status and PK, efficacy or safety.

The ongoing open-label long-term safety extension study KGAA listed as a Category 3 study of the RMP will provide further information to characterise long-term safety. In addition, an observational study listed as a Category 3 study will provide further information on the use of lebrikizumab during pregnancy.”

“3.7.2. Balance of benefits and risks

The efficacy of lebrikizumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years of age and older with a body weight of at least 40 kg who are candidates for systemic therapy has been demonstrated. The risks associated with lebrikizumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years of age and older with a body weight of at least 40 kg who are candidates for systemic therapy have been adequately characterised in the clinical programme. The applicant initially applied for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years of age and older who are candidates for systemic therapy. Considering that all subjects had a weight of ≥ 40 kg, the final indication was agreed to include bodyweight. Overall, based on the data presented the beneficial effects of lebrikizumab outweigh the unfavourable effects.”

FDA

EBGLYSS ist in den USA noch nicht zugelassen. Dem BAG liegt keine Beurteilung von EBGLYSS durch die FDA vor.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG

Im IQWiG Bericht zu Lebrikizumab (Bericht Nr. 1740, Stand: 07.03.2024) wird festgehalten, dass für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt. Es ergebe sich darum kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lebrikizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, **ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt**.

Tabelle 3: Lebrikizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren ^b mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine systemische Therapie infrage kommt	Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und / oder TCI)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TCI: topische Calcineurininhibitoren; TCS: topische Kortikosteroide		

G-BA

Gemäss dem Beschluss vom 6.Juni 2024 gilt für Lebrikizumab folgendes:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Dupilumab (ggf. in Kombination mit TCS und/oder TCI)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lebrikizumab gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

NICE

Technology appraisal guidance, TA986, published 10 July 2024

“Lebrikizumab is recommended as an option for treating moderate to severe atopic dermatitis that is suitable for systemic treatment in people 12 years and over with a body weight of 40 kg or more, only if:

- the atopic dermatitis has not responded to at least 1 systemic immunosuppressant or these treatments are not suitable, and
- dupilumab or tralokinumab would otherwise be offered, and
- the company provides it according to the commercial arrangement.

Stop lebrikizumab after 16 weeks if the atopic dermatitis has not responded adequately. An adequate response is:

- at least a 50% reduction in the Eczema Area and Severity Index score (EASI 50) from when treatment started and
- at least a 4-point reduction in the Dermatology Life Quality Index (DLQI) from when treatment started.

[...]

Clinical trial evidence shows that lebrikizumab is more effective than placebo at improving the symptoms of atopic dermatitis. It has not been directly compared in a clinical trial with standard treatments. But indirect comparisons with JAK inhibitors and biological medicines suggest that it is broadly likely to work as well as these.

The cost-effectiveness estimates for lebrikizumab are within the range that NICE normally considers an acceptable use of NHS resources when compared with other biological medicines (dupilumab or tralokinumab), but not when compared with JAK inhibitors. So, lebrikizumab is only recommended when dupilumab or tralokinumab would otherwise be offered.”

HAS

EBGLYSS, Avis sur les médicaments, adopté 29.05.2024

« Chez l'adulte »

*En l'état actuel des données, en l'absence de comparaison directe d'EBGLYSS (lébrikizumab) à la ciclosporine orale après échec des traitements topiques, sa place par rapport à la ciclosporine ne peut être établie en 1re ligne de traitement systémique (après échec des corticostéroïdes). En conséquence, la Commission de la Transparence considère qu'EBGLYSS (lébrikizumab) est un **traitement systémique de 2^e ligne** à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère **en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.***

De plus, en l'absence de comparaison aux autres anti-interleukines (dupilumab, tralokinumab) et aux anti-JAK (upadacitinib, abrocitinib et baricitinib), la place du lébrikizumab par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Le choix du traitement systémique de 1re ligne doit prendre en compte la sévérité de la maladie, les caractéristiques du patient, les antécédents de traitements, les risques d'intolérance et les contre-indications aux différents traitements disponibles. »

« Chez l'adolescent ≥ 12 ans (pesant au moins 40 kg) »

*Compte tenu de la toxicité de la ciclosporine, contre-indiquée chez les adolescents de moins de 16 ans, la Commission considère qu'EBGLYSS (lébrikizumab) 125 mg/ml est un **traitement systémique de 1ère ligne** à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent (à partir de 12 ans, poids ≥ 40 kg) en échec des traitements topiques »*

TLV, NCPE, SMC: es liegen noch keine Bewertungen vor.

Expertengutachten

Es liegt kein Expertengutachten vor.

Medizinischer Bedarf

Die atopische Dermatitis wird je nach Schweregrad nach einem Stufenschema behandelt, beginnend mit wirkstofffreier topischer Basistherapie. Als nächste Stufe werden niedrig potente topische Glukokortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren zusätzlich eingesetzt, in einer dritten Stufe höher potente topische Kortikosteroide und/oder topische Calcineurininhibitoren. Erst wenn diese Massnahmen nicht ausreichen, werden systemische Therapeutika eingesetzt.

In der Schweiz werden zur systemischen Erstlinien-Behandlung schwerer Formen der atopischen Dermatitis Glukokortikoide vergütet. Glukokortikoide sind allerdings nicht für die Langzeitanwendung empfohlen. Ciclosporin wird nur bei Nichtansprechen auf konventionelle Therapien vergütet. Die JAK-Inhibitoren Baricitinib (OLUMIANT), Upadacitinib (RINVOQ) und Abrocitinib (CIBINQO) und die Biologika Dupilumab (DUPIXENT) und Tralokinumab (ADTRALZA) werden nur zur Behandlung erwachsener Patienten und Patientinnen (ab dem 18. Lebensjahr) mit schwerer atopischer Dermatitis (IGA 4 [auf IGA Skala von 0-4] oder SCORAD >50 oder EASI \geq 21.1) vergütet, sofern die Patienten und Patientinnen auf eine intensivierete Lokalbehandlung mit verschreibungspflichtigen topischen Therapien (topische Kortikoide und/oder Calcineurininhibitoren) und Phototherapie (sofern verfügbar und angezeigt) und auf eine systemische Behandlung mit einem konventionellen Immunsuppressivum (ausgenommen systemische Kortikoide) während mindestens einem Monat unzureichend angesprochen haben oder bei denen diese Therapien kontraindiziert sind oder aufgrund von klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten. Bei Jugendlichen ab 12 Jahren ist in dieser obengenannten Indikation lediglich Dupilumab (DUPIXENT) vergütet.

Aufgrund der kürzlich publizierten DHPC zu den JAK-Inhibitoren und dem Black Box Warning sind diese Therapien nicht für alle Patienten und Patientinnen eine akzeptable Möglichkeit, was sich bereits in ersten Guidelines entsprechend niedergeschlagen hat (siehe US-Guideline weiter oben) und die JAK-Inhibitoren lediglich als zweite Wahl nach den Biologika etabliert werden könnten. Es besteht somit weiterhin ein medizinischer Bedarf für Arzneimittel zur Therapie der atopischen Dermatitis, welche auch bei längerer Anwendung ein günstiges Nutzen-Risikoprofil aufweisen. Insbesondere für Jugendliche besteht ein hoher Bedarf für eine weitere systemische Therapieoption neben DUPIXENT, zumal in dieser Patienten- und Patientinnengruppe auch die JAK-Inhibitoren nicht eingesetzt werden können.

Gemäss Metaanalyse-Daten wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit von EBGLYSS in einen ähnlichen Bereich eingeordnet wie bei den obengenannten Biologika; direkte Vergleichsstudien zwischen den drei Antikörpern fehlen allerdings.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

EBGLYSS ist der dritte IL-13-Antikörper mit einer Zulassung in der Indikation mittelschwere bis schwere atopische Dermatitis nach Versagen topischer Therapie. Für die Anwendung und die Dosierung muss im Gegensatz zu DUPIXENT weder nach Alter, noch nach Körpergewicht oder Organfunktionsstörungen angepasst werden und im Gegensatz zu ADTRALZA ist EBGLYSS auch für Jugendliche ab 12 Jahren und 40 kg Körpergewicht zugelassen. Es ist anzunehmen, dass der Platz in der Therapie von EBGLYSS analog demjenigen von DUPIXENT und ADTRALZA bei Erwachsenen, respektive bei Jugendlichen als Alternative zu DUPIXENT eingenommen werden wird.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für EBGLYSS, 2 Fertigspritzen (oder Fertigpens), 250 mg/2ml (das überdurchschnittlich teure DUPIXENT wurde durch das BAG vom TQV ausgeschlossen):

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	Anz. Packungen in 5 Jahren	5-Jahres-Therapiekosten [Fr.]
ADTRALZA (Tralokinumab)	4 St. à 150 mg/ml	1016.07	Initial 600mg, dann 300mg Q2W	66.18	67'242.06
EBGLYSS (Lebrikizumab)	2 St. à 250 mg / 2ml		2x 500mg W0/2, dann 250 mg Q2W bis W16, dann 250 mg Q4W	36.08	
TQV-Niveau					67'242.06
TQV-Preis pro Packung (FAP)					1'863.57

- ohne Innovationszuschlag,

- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 14. Oktober 2024, Preisen aus 5 Referenzländern (A, D, DK, NL, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP und Fr. 0.1287/DKK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Fertigspritze, 250 mg/2ml, 2 Stück	Fr. 1970.29
Fertigpen, 250 mg/2ml, 2 Stück	Fr. 1970.29

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- mit einer linearen Preisstruktur zwischen den Packungen derart, dass der Preis von keiner Packung über dem Durchschnitt von APV und TQV der entsprechenden Packung liegt,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Fertigspritze, 250 mg/2ml, 2 Stück	Fr. 1'916.93	Fr. 2'101.20
Fertigpen, 250 mg/2ml, 2 Stück	Fr. 1'916.93	Fr. 2'101.20

- mit einer Limitierung:
Befristete Limitierung bis 30.11.2027

„Atopische Dermatitis – Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die Therapie bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Lebrikizumab wird in zwei Anfangsdosen von je 500 mg als subkutane Injektion (zwei Injektionen zu je 250 mg) in Woche 0 und 2, gefolgt von einer Dosis von 250 mg als subkutane Injektion alle zwei Wochen bis Woche 16 und danach in einer Erhaltungsdosis von 250 mg als subkutane Injektion alle vier Wochen, zur Behandlung erwachsener und jugendlicher Patienten und Patientinnen (ab dem 12. Lebensjahr und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit schwerer atopischer Dermatitis (IGA 4 [auf IGA Skala von 0-4] oder SCORAD >50 oder EASI \geq 21.1) vergütet, sofern die Patienten und Patientinnen auf eine intensivierete Lokalbehandlung mit verschreibungspflichtigen topischen Therapien (topische Kortikoide und/oder Calcineurininhibitoren) und Phototherapie (sofern verfügbar und angezeigt) und auf eine systemische Behandlung mit einem konventionellen Immunsuppressivum (ausgenommen systemische Kortikoide) während mindestens einem Monat unzureichend angesprochen haben oder bei denen diese Therapien kontraindiziert sind oder aufgrund von klinisch relevanten Nebenwirkungen abgebrochen werden mussten.

Lebrikizumab wird nicht in Kombination mit anderen systemischen Arzneimitteln zur Behandlung der atopischen Dermatitis vergütet.

Falls nach 16 Wochen Behandlung mit Lebrikizumab kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, d.h. keine IGA Reduktion um \geq 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert oder keine \geq 50% Verbesserung des EASI-Score (EASI 50) gegenüber dem Ausgangswert oder keine \geq 50% Verbesserung des SCORAD-Score (SCORAD 50) gegenüber dem Ausgangswert, ist die Behandlung abzubrechen.

Nach 52 Wochen ununterbrochener Therapie der atopischen Dermatitis mit Lebrikizumab ist eine erneute Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes einzuholen.

Die Diagnosestellung, die Verordnung und die Verlaufskontrolle von Lebrikizumab in der Indikation atopische Dermatitis darf ausschliesslich durch einen Facharzt für Dermatologie und Venerologie oder Facharzt für Allergologie und klinische Immunologie erfolgen.“

- mit folgenden Auflagen:
 - 18 Monate nach befristeter Aufnahme von EBGLYSS in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von EBGLYSS zu überprüfen. Dem BAG sind hierzu Ende März 2026 das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen und ein aktualisierter TQV einzureichen. Liegen die mittels gültigen APV und TQV ermittelten wirtschaftlichen Preise zum Zeitpunkt 18 Monate nach Aufnahme von EBGLYSS in die SL unter den aktuellen FAP, so sind die FAP auf die ermittelten wirtschaftlichen Preise zu senken.
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von EBGLYSS ab dem 01. Dezember 2027 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Im Rahmen des

Neuaufnahmegesuches 2027 sind neben den üblichen Unterlagen, die Bestandteil eines Neuaufnahmegesuches darstellen, sämtliche verfügbare Daten aus den Langzeit-Studien einzureichen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. November 2027.