

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Lanadelumab

Vom 1. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. August 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. April 2019 (BAnz AT 09.07.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lanadelumab wie folgt ergänzt:**

Lanadelumab

Beschluss vom: 1. August 2019

In Kraft getreten am: 1. August 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018):

Takhzyro wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet.

1. Ausmaß des Zusatznutzen des Arzneimittels

Lanadelumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Patienten ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE)

Ausmaß des Zusatznutzens:

beträchtlich

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Mai 2019) und dem Amendement vom 20. Juni 2019

Studie HELP: Lanadelumab vs. Placebo

Mortalität

Endpunkt	Lanadelumab		Placebo	Lanadelumab vs. Placebo	
	300 mg alle 2 Wochen	300 mg alle 4 Wochen		300 mg alle 2 Wochen	300 mg alle 4 Wochen
Mortalität					
Es sind keine Todesfälle aufgetreten					

Morbidität

Endpunkt	Lanadelumab				Placebo		Lanadelumab vs. Placebo	
	300 mg alle 2 Wochen		300 mg alle 4 Wochen		N	MW (SD)	300 mg alle 2 Wochen	300 mg alle 4 Wochen
	N	MW (SD)	N	MW (SD)			Ratenverhältnis (vs. Placebo) [95%-KI] p-Wert ¹	
Anzahl der bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182)								
Attackenrate (Attacken/Monat) ²	27	0,3 (0,5)	29	0,6 (0,8)	41	2,5 (2,1)	0,1 [0,1 bis 0,2] < 0,001	0,3 [0,2 bis 0,4] < 0,001
Anzahl der bestätigten moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182)								
Attackenrate (Attacken/Monat) ²	27	0,2 (0,5)	29	0,4 (0,6)	41	1,4 (1,3)	0,2 [0,1 bis 0,3] < 0,001	0,3 [0,2 bis 0,5] < 0,001
Anzahl der bestätigten Kehlkopfattacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182)								
Attackenrate (Attacken/Monat) ²	27	0,1 (0,2)	29	0,0 (0,0)	41	0,1 (0,4)	0,4 [0,1 bis 2,3] 0,304	0,2 [0,0 bis 1,8] 0,149
Anzahl der bestätigten HAE-Attacken, die zu einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase führten (Tag 0 bis Tag 182)³								
Attackenrate (Attacken/Monat) ²	27	0,0 (0,2)	29	0,0 (0,1)	41	0,0 (0,1)	0,4 [0,0 bis 3,3] 0,360	0,8 [0,2 bis 4,1] 0,819

Endpunkt	Lanadelumab				Placebo		Lanadelumab vs. Placebo	
	300 mg alle 2 Wochen		300 mg alle 4 Wochen				300 mg alle 2 Wochen	300 mg alle 4 Wochen
	N	Tage [95%-KI]	N	Tage [95%-KI]	N	Tage [95%-KI]	Hazard Ratio ⁴ [95%-KI] ⁵ p-Wert ⁶	
Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke (Tag 0 bis Tag 182)								
Mediane Beobachtung szeit	27	k. A.	29	k. A.	41	k. A.	0,3 [0,1 bis 0,5] < 0,001	0,4 [0,2 bis 0,7] < 0,001
Mediane Zeit bis zur ersten Attacke	27	59 [28 bis n. b.]	29	28 [10 bis 101]	41	8 [6 bis 18]		
Endpunkt	Lanadelumab				Placebo		Lanadelumab vs. Placebo	
	300 mg alle 2 Wochen		300 mg alle 4 Wochen				300 mg alle 2 Wochen	300 mg alle 4 Wochen
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	Relatives Risiko (vs. Placebo) [95%-KI] p-Wert	
Erreichen einer bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182)								
Attackenfreiheit ⁸	27	12 (44,4)	29	9 (31,0)	41	1 (2,4)	18,2 [2,5 bis 132,2] < 0,001 ⁷	12,7 [1,7 bis 95,0] 0,001 ⁷
EQ-5D-VAS: Responderanalyse (MCID = 7,5)								
Responder	26	9 (34,6)	27	8 (29,6)	38	13 (34,2)	1,0 [0,5 bis 2,0] ⁹ 0,9733 ¹⁰	0,9 [0,4 bis 1,8] ⁹ 0,6971 ¹⁰
EQ-5D-VAS: Responderanalyse (MCID = 10)								
Responder	26	9 (34,6)	27	8 (29,6)	38	13 (34,2)	1,0 [0,5 bis 2,0] ⁹ 0,9733 ¹⁰	0,9 [0,4 bis 1,8] ⁹ 0,6971 ¹⁰

Endpunkt	Lanadelumab				Placebo		Lanadelumab vs. Placebo	
	300 mg alle 2 Wochen		300 mg alle 4 Wochen				300 mg alle 2 Wochen	300 mg alle 4 Wochen
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Mittelwertdifferenz ¹¹ vs. Placebo (ANCOVA ¹²) [95%-KI] p-Wert ^{12,13}	
EQ-5D-VAS: Veränderung von Tag 0 zu Tag 182								
Veränderung zwischen Tag 0 und Tag 182 ¹⁴	26	2,1 (13,8)	27	-0,3 (20,0)	38	2,1 (18,1)	-0,6 [-10,8 bis 9,7] > 0,05	-1,9 [-12,0 bis 8,3] > 0,05
<p>1. Adjustierte p-Werte sind adjustiert für mehrfaches Testen / Nicht adjustierte p-Werte werden aus dem Poisson-Modell abgeleitet (explorative Wirksamkeitsendpunkte: Kehlkopfattacken und HAE-Attacken mit Notaufnahme-Aufenthalt).</p> <p>2. Ein Monat ist definiert als ein Zeitraum von 4 Wochen oder 28 Tagen.</p> <p>3. Die Ergebnisse zur Anzahl der bestätigten HAE-Attacken, die zu einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase führten (Tag 0 bis Tag 182), sind identisch mit den Aufenthalten in Notaufnahmen. Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit HAE-Attacken haben in der Studie nicht stattgefunden.</p> <p>4. Die HR und p-Werte stammen aus einem proportionalen Cox-Modell mit folgenden Kovariablen: Attackenrate der Aufnahmephase und Behandlungsgruppe.</p> <p>5. Der Wald-Test wird für die Konfidenzintervalle und p-Werte verwendet.</p> <p>6. Basiert auf einem Log-Rank-Test.</p> <p>7. Berechnet mit exaktem Test nach Fisher.</p> <p>8. Bei Studienabbruch wurde zu diesem Zeitpunkt „Keine Attackenfreiheit“ imputiert.</p> <p>9. Fehlende Werte wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>10. Eigene Berechnungen mit OpenEpi, Chi-Quadrat-Test.</p> <p>11. LS Mean Difference.</p> <p>12. ANCOVA-Modell adjustiert für Baseline; paarweiser T-Test mit Tukey-Kramer-Approximation.</p> <p>13. p-Wert nicht weiter eingegrenzt.</p> <p>14. Wenn keine Daten zum Behandlungsende verfügbar waren, wurde der letzte verfügbare Zeitpunkt zur Berechnung der Veränderung zu Baseline verwendet. Der Zeitpunkt musste dafür jedoch mindestens 9 Wochen nach Baseline erhoben worden sein. Stand dieser Wert nicht zur Verfügung, wurde die Veränderung zu Baseline nicht berechnet.</p> <p>Abkürzungen: ANCOVA. Analysis of Covariance (Kovarianz-Analyse); EQ-5D: EuroQoL Group 5-Dimension Questionnaire; HAE: Hereditary angioedema; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate); MCID: Minimal clinically important difference; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs: versus</p>								

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Lanadelumab				Placebo		Lanadelumab vs. Placebo	
	300 mg alle 2 Wochen		300 mg alle 4 Wochen				300 mg alle 2 Wochen	300 mg alle 4 Wochen
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	Relatives Risiko (vs. Placebo) ¹ [95%-KI] p-Wert ²	
AE-QoL gesamt: Responderanalyse (MCID = 6)								
Responder	26	21 (80,8)	27	17 (63,0)	38	14 (36,8)	2,2 [1,4 bis 3,5] 0,0008	1,7 [1,0 bis 2,8] 0,0383
Endpunkt	Lanadelumab				Placebo		Lanadelumab vs. Placebo	
	300 mg alle 2 Wochen		300 mg alle 4 Wochen				300 mg alle 2 Wochen	300 mg alle 4 Wochen
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Mittelwertdifferenz ³ vs. Placebo (ANCOVA ⁴) [95%-KI] p-Wert	
AE-QoL: Veränderung von Tag 0 zu Tag 182								
AE-QoL gesamt	26	-20,9 (19,9)	27	-18,0 (21,5)	38	-3,8 (14,5)	-16,6 [-28,5 bis -4,6] 0,00253 ^{1,4} <i>Hedges' g</i> [95%-KI]: -0,9 [-1,4 bis -0,4]	-12,7 [-24,5 bis -0,8] 0,0315 ^{1,4} <i>Hedges' g</i> [95%-KI]: -0,7 [-1,2 bis -0,18]
AE-QoL Funktion	26	-35,4 (24,8)	27	-24,3 (32,1)	38	-4,7 (23,3)	-30,6 [-45,1 bis -16,0] < 0,0001 ^{2,4} <i>Hedges' g</i> [95%-KI]: -1,3 [-1,9 bis -0,8]	-18,9 [-33,2 bis -4,5] 0,0046 ^{2,4} <i>Hedges' g</i> [95%-KI]: -0,8 [-1,3 bis -0,3]
AE-QoL Fatigue/Stimmung	26	-15,4 (28,9)	27	-15,0 (22,6)	38	-1,1 (21,5)	-14,0 [-28,8 bis 0,9] 0,0721 ^{2,4}	-12,1 [-26,8 bis 2,7] 0,1474 ^{2,4}

AE-QoL Angst/Scham	26	-17,5 (29,1)	27	-17,3 (27,5)	38	-6,4 (16,4)	-8,6 [23,8 bis 6,6] 0,4582 ^{2,4}	-7,3 [-22,4 bis 7,8] 0,5919 ^{2,4}
AE-QoL Ernährung	26	-15,9 (20,5)	27	-13,0 (32,6)	38	-2,0 (18,5)	-18,5 [-33,0 bis -4,1] 0,0059 ^{2,4} <i>Hedges' g</i> [95%-KI]: -0,8 [-1,3 bis -0,3]	-13,8 [-28,0 bis 0,34] 0,0584 ^{2,4} <i>Hedges' g</i> [95%-KI]: -

1. Fehlende Werte wurden nicht berücksichtigt. Vom pharmazeutischen Unternehmer post hoc berechnet. Keine Angaben zum eingesetzten Test. Gemäß Nachberechnungen scheint ein Chi-Quadrat-Test verwendet worden zu sein.
 2. p-Wert lediglich in Herstellerdossier M4 und eingereichten Nachauswertungen verfügbar.
 3. LS Mean Difference.
 4. ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert der entsprechenden Domäne; paarweiser T-Test mit Tukey-Kramer-Approximation.

Abkürzungen: AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; ANCOVA: Analysis of Covariance (Kovarianz-Analyse); KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares (Methode der kleinsten Quadrate); MCID: Minimal clinically important difference; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; vs: versus

Nebenwirkungen

Endpunkt	Lanadelumab				Placebo		Lanadelumab vs. Placebo	
	300 mg alle 2 Wochen		300 mg alle 4 Wochen				300 mg alle 2 Wochen	300 mg alle 4 Wochen
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert	
UE	27	26 (96,3)	29	25 (86,2)	41	31 (75,6)	k. A. ¹	k. A. ¹
schwere UE	27	2 (7,4)	29	4 (13,8)	41	4 (9,8)		
SUE	27	1 (3,7)	29	3 (10,3)	41	0	4,5 ² [0,2 bis 106,6] 0,397 ³	9,8 ² [0,5 bis 182,8] 0,067 ³
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	27	0	29	1 (3,4)	41	1 (2,4)	0,5 ⁴ [0,0 bis 11,8] 1,000 ³	1,4 ⁴ [0,1 bis 21,7] 1,000 ³
UE, das zum Tod führte	27	0	29	0	41	0	-	-

UE von besonderem Interesse	27	3 (11,1)	29	1 (3,4)	41	0	10,5 ² [0,6 bis 195,5] 0,058 ³	4,2 ² [0,2 bis 99,6] 0,414 ³
<p>1. Für diesen Vergleich liegt kein Effektschätzer vor. A priori war keine vergleichende Statistik für schwere UE geplant. Im Modul 4 des Herstellerdossiers wurden die Kategorien moderate und schwere UE zusammengefasst.</p> <p>2. Post hoc für das Modul des Herstellerdossiers erneut berechnet. Primär geplante Analysen waren relative Risiken, Risikodifferenzen jeweils im Vergleich zu Placebo mit entsprechenden exakten 95%-KI für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und UE von besonderem Interesse. Beide Analysen wurden im Studienbericht als nicht durchgeführt (non-estimated) angegeben.</p> <p>3. Mit exaktem Test nach Fisher berechnet.</p> <p>4. Post hoc für das Modul des Herstellerdossiers berechnet.</p> <p>Abkürzungen: k.A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PT: Preferred Term; SD: Standardabweichung; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis UE: Unerwünschtes Ereignis; vs: versus</p>								

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 140 bis 430 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu TAKHZYRO® (Wirkstoff: Lanadelumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Mai 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/takhzyro-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Lanadelumab soll von Ärztinnen und Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE) verfügen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lanadelumab	212.951,77 - 425.903,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. August 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken