

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum 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

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lanadelumab (Takhzyro®) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens .....	3
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten .....	10
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>11</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lanadelumab ist der 1.

Februar 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 31. Januar 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Lanadelumab zur Behandlung des hereditären Angioödem ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G19-04) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Lanadelumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lanadelumab (Takhzyro®) gemäß Fachinformation**

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

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lanadelumab wie folgt bewertet:

Für Patienten ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) liegt für Lanadelumab ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die zulassungsbegründeten Studien DX-2930-03 (HELP-Studie), DX-2930-04 (HELP-Extensionsstudie) und DX-2930-02 vor.

Für die Nutzenbewertung wird die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie HELP herangezogen. Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-Ib-Studie DX-2930-02 wird aufgrund nicht zulassungskonformer Dosierungen von Lanadelumab nicht berücksichtigt. Die offene Phase-III Verlängerungsstudie DX-2930-04 (HELP Study-Extension) wird aufgrund des nicht zugelassenen Dosierungsschemas von Lanadelumab und der fehlenden Kontrollgruppe nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da keine über die Aussagekraft der Ergebnisse der direkt vergleichenden HELP-Studie hinausgehenden Aussagen zum Zusatznutzen von Lanadelumab zu erwarten sind.

In die RCT Studie HELP wurden Patienten mit HAE-Typ I oder II im Alter von mindestens 12 Jahren mit mindestens einer bestätigten HAE-Attacke innerhalb von 4 Wochen während der Aufnahmeperiode eingeschlossen. HAE-Patienten, die eine Langzeitprophylaxe zur Prävention von HAE-Attacken (C1-INH, attenuierte Androgene, Antifibrinolytika) verwendeten, durchliefen vorab eine mindestens zweiwöchige Auswaschphase, da die Einnahme einer Langzeitprophylaxe bis  $\leq 2$  Wochen vor dem Studieneinschluss ein Ausschlusskriterium der Studie war. Im Anschluss an die Auswaschphase erfolgte eine vier- bis achtwöchige Aufnahmeperiode, in welcher die Rate für HAE-Attacken vor Behandlungsbeginn erfasst wurde. Patienten, die in der Aufnahmeperiode die Einschlusskriterien erfüllten, führen im Anschluss mit einer 26-wöchigen Behandlungsphase fort. Insgesamt wurden 126 Patienten in den Placebo-Arm oder in die drei Interventions-Arme (Lanadelumab) mit unterschiedlicher Dosierung (300 mg alle 2 Wochen, 300 mg alle 4 Wochen oder 150 mg alle 4 Wochen) randomisiert. Nach Abschluss der Behandlungsphase konnten die Studienteilnehmenden in die HELP-Extensionsstudie eingeschlossen werden; andernfalls wurde das Studienende durch eine Sicherheitsvisite nach weiteren 8 Wochen begleitet. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde die Anzahl der bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase erfasst.

Die Studie wurde im Zeitraum März 2016 und April 2017 in 6 Ländern (USA, Deutschland, Italien, Großbritannien, Kanada und Jordanien) durchgeführt.

Lanadelumab wird laut Fachinformation in der Dosierung 300 mg alle 2 Wochen verabreicht. Bei Patienten, die unter einer Behandlung attackenfrei sind, kann eine Dosisreduzierung auf 300 mg alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit geringem Körpergewicht. Für die Nutzenbewertung sind lediglich die Studienarme mit den entsprechenden zulassungskonformen Dosierungsschemata relevant, der Studienarm mit der Dosierung 150 mg alle 4 Wochen wird nicht berücksichtigt.

### *Unsicherheiten der Studie:*

Bei der für die Nutzenbewertung herangezogenen randomisierten und kontrollierten Studie HELP handelt es sich um eine Studie mit niedrig einzuschätzendem Verzerrungspotenzial.

Es ist jedoch anzumerken, dass Lanadelumab für die „routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden HAE-Attacken“ indiziert ist, gleichzeitig jedoch Patienten mit HAE, die eine Langzeitprophylaxe zur Prävention von HAE-Attacken 2 Wochen vor dem Einschluss in die Aufnahmeperiode verwenden mussten, von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden. Alle Patienten, die für die Studie infrage kamen, aber eine Langzeitprophylaxe benötigten, mussten die Langzeitprophylaxe in einer Auswaschphase absetzen. Während Patienten mit einer vorangehenden Langzeitprophylaxe im Interventionsarm erneut eine Langzeitprophylaxe (mit Lanadelumab) erhielten, war dies bei Randomisierung in die Placebogruppe für die betroffenen Patienten nicht der Fall. Ungefähr die Hälfte (53,7%) der Patienten im Placebo-Arm der HELP-Studie erhielt vor Einschluss in die Studie eine Langzeitprophylaxe mit einem C1-Inhibitor und hat die Prophylaxe-Behandlung während der Auswaschphase abgesetzt. Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten während der HELP-Studie keine dem derzeit

angesehenen Versorgungsstandard entsprechende Prophylaxe ihrer HAE-Erkrankung erhielten.

Die Anwendung von C1- Inhibitoren als Begleitmedikation war während der Studie als Akuttherapie von HAE-Attacken zulässig.

### Mortalität

In der HELP-Studie traten keine Todesfälle auf.

### Morbidität

#### *HAE-Attacken*

Während der Studie mussten die Patienten HAE-Attacken in einem definierten Zeitraum melden, darüber hinaus wurden HAE-Attacken durch eine regelmäßige Abfrage der Patienten erfasst. Dabei wurde auch die Schwere der Attacke auf Basis der Angaben des Patienten oder, sofern dies nicht möglich war, auf Basis der Angaben von Angehörigen festgehalten. Die erfassten HAE-Attacken wurden durch das Studienpersonal in Übereinstimmung mit den HAARP (HAE attack assessment and reporting procedures) -Kriterien bestätigt.

Bei dem Auftreten von HAE-Attacken handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Da sich die Krankheitslast der Anfälle sowohl aus deren Häufigkeit, Schwere als auch der Lokalisation ergibt, werden für die Nutzenbewertung nachfolgende Analysen herangezogen.

#### *Anzahl der HAE-Attacken*

Dargestellt ist die Gesamtanzahl der bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) als Attackenrate pro Monat, darüber hinaus wurde auch die Anzahl der bestätigten moderaten bis schweren HAE-Attacken, die Anzahl der bestätigten Kehlkopfattacken und die Anzahl der bestätigten HAE-Attacken, die zu einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme führten, erfasst.

Die Attackenrate pro Monat betrug in den beiden Lanadelumab-Armen (300mg alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen) im Mittel 0,3 bzw. 0,6, im Placebo-Arm lag die mittlere Rate pro Monat bei 2,5. Bezogen auf moderate bis schwere HAE-Attacken betrug die mittlere Attackenrate pro Monat in den beiden Lanadelumab-Armen (300mg alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen) 0,2 bzw. 0,4, im Placebo-Arm lag die mittlere Rate pro Monat bei 1,4.

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Lanadelumab in beiden Dosierungsarmen (300mg alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen) im Vergleich zu einer Placebobehandlung bei der Anzahl der HAE-Attacken (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,1 [0,1 bis 0,2];  $p < 0,001$  bzw. 0,3 [0,2 bis 0,4];  $p < 0,001$ ) und der Anzahl der moderaten bis schweren HAE-Attacken (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,2 [0,1 bis 0,3];  $p < 0,001$  bzw. 0,3 [0,2 bis 0,5];  $p < 0,001$ ).

Schwerwiegende HAE-Attacken im Sinne von Kehlkopfattacken oder HAE-Attacken, die zu einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme führten, sind innerhalb der Studie kaum bis gar nicht aufgetreten. Für beide Endpunkte konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von Lanadelumab gegenüber Placebo gezeigt werden.

#### *Zeit bis zur ersten HAE-Attacke*

#### *Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke*

In die Analyse des Endpunktes „mediane Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke“ gingen 40 Attacken im Placebo-Arm und 35 Attacken in den Lanadelumab-Armen ein. Patienten, die

während des Studienzeitraumes keine HAE-Attacke hatten, wurden zensiert. HAE-Attacken wurden als Ereignisse erfasst. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer wurden nicht identifiziert.

Die mediane Zeit bis zur ersten Attacke betrug 59 Tage bzw. 28 Tage in den Lanadelumab-Armen (300 mg alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen) und 8 Tage im Kontrollarm.

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Lanadelumab in beiden Dosierungsarmen (300mg alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen) im Vergleich zu einer Placebobehandlung (HR [95%-KI]: 0,3 [0,1 bis 0,5];  $p < 0,001$  bzw. 0,4 [0,2 bis 0,7];  $p < 0,001$ ).

### *HAE-Attackenfreiheit*

Attackenfreiheit ist definiert als Anteil der Studienteilnehmenden, die während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) keine bestätigte HAE-Attacke erlebten.

Bei dem Endpunkt Attackenfreiheit handelt es sich um eine andere Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke“ (siehe oben). Die Operationalisierung des Endpunktes „Attackenfreiheit“ als Anzahl der Patienten, die während des Studienzeitraumes keine HAE-Attacke hatten, bezieht sich daher auf die gleiche Datengrundlage.

Eine Attackenfreiheit erreichten in den Lanadelumab-Armen (300 mg alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen) 12 (44,4 %) bzw. 9 (31%) Patienten, im Kontrollarm war es 1 Patient.

Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Lanadelumab in beiden Dosierungsarmen (300mg alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen) im Vergleich zu einer Placebobehandlung (RR [95%-KI]: 18,2 [2,5 bis 132,2];  $p < 0,001$  bzw. 12,7 [1,7 bis 95,0];  $p = 0,001$ ).

### *EQ-5D-VAS*

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) aus dem Fragebogen EQ-5D erhoben. Dargestellt sind Unterschiede in den mittleren Veränderungen der VAS des EQ-5D von Tag 0 bis Tag 182, als auch Unterschiede in den Anteilen der Patienten, die eine Veränderung um mindestens 7,5 zw. 10 Punkte auf einer VAS-Skala erreichten.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Lanadelumab gegenüber Placebo

## Lebensqualität

### *AE-QoL*

Die Lebensqualität wurde in der Studie HELP mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) erfasst. Der AE-QoL ist ein Instrument, um symptom-spezifische Einschränkungen der Lebensqualität von Erwachsenen mit wiederkehrenden Angioödemem zu beurteilen. Der Fragebogen enthält insgesamt 17 Fragen in den Domänen Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung, die mittels einer 5-Punkte-Likert-Skala (von 1 (nie) bis 5 (sehr oft)) beantwortet werden. Für den Gesamtwert des AE-QoL ergeben sich mögliche Punktzahlen im Bereich von 0 bis 100. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich durch eine Verringerung der Punktzahl im AE-QoL.

In den beiden Lanadelumab-Armen (300 mg alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen) reduzierte sich die Punktzahl im AE-QoL von Tag 0 zu Tag 182 im Mittel um 20,9 bzw. 18 Punkte, im Placebo-Arm betrug die mittlere Verringerung 3,8 Punkte.

Die Unterschiede sind statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Lanadelumab in beiden Dosierungsarmen (300mg alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen) im Vergleich zu einer

Placebobehandlung (Mittelwertdifferenz [95%-KI]: -16,6 [-28,5 bis -4,6];  $p = 0,0025$  bzw. -12,7 [-24,5 bis -0,8];  $p = 0,0315$ ). Hedges'  $g$  überschreitet im Behandlungsarm Lanadelumab in der Dosierung 300mg alle 2 Wochen die Irrelevanzschwelle von 0,2, wodurch der Effekt ein klinisch relevantes Ausmaß erreicht. Im Behandlungsarm 300mg alle 4 Wochen liegt die untere Grenze des Konfidenzintervalls von Hedges'  $g$  jedoch nicht außerhalb der Irrelevanzschwelle.

Basierend auf den Responderanalysen mit einer MCID von 6 Punkten im Gesamtwert liegt der Anteil der Patienten mit einer Response in den Lanadelumab-Interventionsarmen bei 80,8% bzw. 63% und damit statistisch signifikant über dem Anteil von 36,8% im Placeboarm (RR [95%-KI]: 2,2 [1,4 bis 3,5];  $p = 0,0008$  bzw. 1,7 [1,0 bis 2,8];  $p = 0,0383$ ).

Ein statistisch signifikanter und gemäß Hedges'  $g$  klinisch relevanter Vorteil gegenüber Placebo zeigt sich für Lanadelumab ebenfalls in der Domäne Funktion für beide Interventionsarme, die Reduktion in der Punktzahl von Tag 0 zu Tag 182 beträgt im Mittel 35,4 bzw. 24,3 Punkte im Vergleich zu 4,7 Punkten im Placebo-Arm (Mittelwertdifferenz [95%-KI]: -30,6 [-45,1 bis -16,0];  $p < 0,0001$  bzw. -18,9 [-33,2 bis -4,5];  $p = 0,0046$ ).

Die Ergebnisse in der Domäne Ernährung, eine Reduktion von im Mittel 15,9 Punkten von Tag 0 zu Tag 182 im Vergleich zu einer Reduktion um 2 Punkte, sind für den Behandlungsarm Lanadelumab 300mg alle 2 Wochen ebenfalls statistisch signifikant (Mittelwertdifferenz [95%-KI]: -18,5 [-33,0 bis -4,1];  $p = 0,0059$ ). Gemäß Hedges'  $g$  zeigt sich für den Behandlungsarm Lanadelumab 300mg alle 2 Wochen in der Domäne Ernährung ein klinisch relevanter Unterschied.

Für die Domänen AE-QoL Fatigue/Stimmung und Angst/Scham zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Nebenwirkungen

Insgesamt war der Anteil der unerwünschten Ereignisse (UE) in allen Behandlungsarmen ähnlich. Schwere UE traten bei 8 von 56 Patienten (14,3 Prozent) in den 2 Lanadelumab-Armen in der Behandlungsphase auf; im Placeboarm hatten 4 von 41 Patienten (9,8 Prozent) schwere UE. Schwerwiegende UE traten hingegen bei 4 von 56 mit Lanadelumab behandelte Patienten (4,8 Prozent) und bei keinem Patienten im Placebo-Arm auf. Bezüglich der Nebenwirkungen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lanadelumab für Patienten ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) liegen in der Gesamtschau Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, sowie zu Nebenwirkungen aus der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III Studie HELP vor. Innerhalb der HELP-Studie war die Anwendung einer Langzeitprophylaxe (mit C1-Inhibitoren) nicht erlaubt; die Anwendung von C1-Inhibitoren war nur als Akuttherapie von HAE-Attacken zulässig. Die Patienten im Kontroll-Arm der Studie, die vor Studienbeginn eine Langzeitprophylaxe erhielten (ca. die Hälfte der Patienten), mussten diese vor Studieneinschluss absetzen. Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten während der HELP-Studie keine dem derzeit angesehenen Versorgungsstandard entsprechende Prophylaxe ihrer HAE-Erkrankung erhielten.

In der Studie HELP traten keine Todesfälle auf.

Als Endpunkte der Kategorie Morbidität wurde der Anzahl der HAE-Attacken, die Zeit bis zur ersten HAE-Attacke und die Attackenfreiheit erfasst. Darüber hinaus liegen Daten zur EQ-5D-VAS vor. Es zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit

Lanadelumab in beiden Dosierungsarmen im Vergleich zu einer Placebobehandlung bei der Anzahl der HAE-Attacken und der Anzahl der moderaten bis schweren HAE-Attacken. Kehlkopfattacken und HAE-Attacken, die zu einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase führten, traten in der Studie sehr selten auf; es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte „Zeit bis zur ersten HAE-Attacke“ und „Attackenfreiheit“ zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Lanadelumab. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass beide Endpunkte unterschiedliche Operationalisierungen der gleichen Datenbasis darstellen.

Für den Endpunkt EQ-5D-VAS wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde der AE-QoL erhoben. Für den Gesamtscore, sowie für die Responderanalyse und den Domänen Funktion und Ernährung (nur im Behandlungsarm Lanadelumab 300 mg alle 2 Wochen) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Lanadelumab gegenüber Placebo. Gemäß Hedge's g erreichen die statistisch signifikanten Unterschiede im AE-QoL Gesamtscore und in der Domäne Ernährung (jeweils nur im Behandlungsarm Lanadelumab 300 mg alle 2 Wochen) sowie in der Domäne Funktion (in den Behandlungsarmen Lanadelumab 300 mg alle 2 Wochen und alle 4 Wochen) ein klinisch relevantes Ausmaß.

In der Kategorie Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mit Lanadelumab und Placebo festgestellt.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems für die Behandlung mit Lanadelumab einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lanadelumab für Patienten ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründeten Studien DX-2930-03 (HELP-Studie), DX-2930-04 (HELP-Extensionsstudie) und DX-2930-02 vorgelegt. Für die Nutzenbewertung wird die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie HELP herangezogen.

Aus der HELP-Studie wurden ebenfalls nur die Studienarme mit zulassungskonformen Dosierungsschemata (300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen bzw. alle 4 Wochen) herangezogen. Innerhalb der HELP-Studie war die Anwendung einer Langzeitprophylaxe (mit C1-Inhibitoren) nicht erlaubt; die Anwendung von C1-Inhibitoren war nur als Akuttherapie von HAE-Attacken zulässig. Die Patienten im Kontroll-Arm der Studie, die vor Studienbeginn eine Langzeitprophylaxe erhielten (ca. die Hälfte der Patienten), mussten diese vor Studieneinschluss absetzen. Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten während der HELP-Studie keine dem derzeit angesehenen Versorgungsstandard entsprechende Prophylaxe ihrer HAE-Erkrankung erhielten. In der Studie HELP traten keine Todesfälle auf. Im Bereich der Morbidität zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Lanadelumab in beiden Dosierungsarmen im Vergleich zu einer Placebobehandlung bei der Anzahl der HAE-Attacken und der Anzahl der moderaten bis schweren HAE-Attacken. Kehlkopfattacken und HAE-Attacken, die zu einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase führten, traten in der Studie sehr selten auf, es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.



Für die Endpunkte „Zeit bis zur ersten HAE-Attacke“ und „Attackenfreiheit“ zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zugunsten Lanadelumab. Für den Endpunkt EQ-5D-VAS wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich im AE-QoL für den Gesamtscore, sowie für die Responderanalyse und den Domänen Funktion und Ernährung (nur im Behandlungsarm Lanadelumab 300mg alle 2 Wochen) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Lanadelumab gegenüber Placebo, die gemäß Hedges'g als klinisch relevant eingestuft werden.

In der Kategorie Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen mit Lanadelumab und Placebo festgestellt.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems für die Behandlung mit Lanadelumab einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt.

Die Angaben sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Die Berechnung der unteren Grenze der Anzahl der Patienten mit HAE in Deutschland basieren auf einer (im Vergleich zu anderen Ländern niedrigen) geschätzten HAE-Prävalenzrate für Griechenland, da laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten für Deutschland zur Verfügung stehen. Inwieweit die Daten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, ist daher fraglich. Weitere Unsicherheiten ergeben sich für die obere Grenze von Patienten mit HAE in Deutschland, welche auf einer Expertenbefragung beruht und auf die Einschränkung der ermittelten Patientenzahl auf den Anteil der Patienten, die laut der Expertenbefragung aktuell mit einer Langzeitprophylaxe behandelt werden. Da dadurch Patienten ausgeschlossen werden, die aktuell keine Langzeitprophylaxe erhalten, jedoch für eine routinemäßige Prophylaxe infrage kommen, ist von einer möglichen Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

## **2.3 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](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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2019).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Lanadelumab beträgt 300 mg alle 2 Wochen. Bei Patienten, die unter einer Behandlung attackenfrei sind, kann eine Dosisreduzierung von 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit geringem Körpergewicht.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lanadelumab	Kontinuierlich, alle 2 -	13 -	13 -	13 -
	4 Wochen	26	26	26

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lanadelumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	13 - 26	13 - 26 x 300 mg

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekenaugabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lanadelumab	6 Injektionslösungen	104.236,92 €	1,77 €	5.949,72 €	98285,43 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 31. Januar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lanadelumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Mai 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juni 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Juli 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. August 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Juni 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Juni 2019 2. Juli 2019 16. Juli 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. August 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken