



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Lanadelumab

Vom 4. November 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	10
4.	Verfahrensablauf	11
5.	Beschluss.....	13
6.	Anhang.....	17
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	17
B.	Bewertungsverfahren.....	20
1.	Bewertungsgrundlagen.....	20
2.	Bewertungsentscheidung	20
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
2.2	Nutzenbewertung.....	20
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	21
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	22
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	26
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	28
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	28
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1	Stellungnahme der Takeda GmbH.....	30
5.2	Stellungnahme des Universitätsklinikums Frankfurt (Dr. Emel Aygören-Pürsün).....	91
5.3	Stellungnahme des Hämophilie Zentrums Rhein Main (HZRM), Dr. Inmaculada Martinez- Saguer	95

5.4	Stellungnahme der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm.....	99
5.5	Stellungnahme der BioCryst Ireland Limited	104
5.6	Stellungnahme der CSL Behring GmbH.....	110
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	117
5.8	Stellungnahme des Fraunhofer ITMP Berlin / Charité Universitätsmedizin.....	123
D.	Anlagen	130
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	130
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	146

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patientinnen bzw. Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Der Wirkstoff Lanadelumab (Takhzyro) wurde am 1. Juli 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Takhzyro® zur Behandlung des hereditären Angioödems 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.

In seiner Sitzung am 1. August 2019 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Lanadelumab im Anwendungsgebiet der routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Patienten ab 12 Jahren gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 3. Februar 2021 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2019 bis November 2020 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. Mai 2021 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO am 10. Mai 2021 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lanadelumab (laut Zulassung vom 22. November 2018)

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie von Lanadelumab zur Routine-Prophylaxe:
eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind als Langzeitprophylaxe des hereditären Angioödems neben dem zu bewertenden Wirkstoff die Wirkstoffe C1-Esterase-Inhibitor, das Antifibrinolytikum Tranexamsäure sowie der Plasma-Kallikrein-Inhibitor Berotralstat zugelassen.
- zu 2. Für die Behandlung des hereditären Angioödems kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.
- zu 3. Es liegen keine weiteren relevanten Beschlüsse im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Lanadelumab nur Patientinnen und Patienten mit HAEs Typ I oder Typ II umfasst, welche durch einen Mangel bzw. einen Defekt des C1-Esterase-Inhibitors gekennzeichnet sind. Das Ziel der Behandlung von betroffenen Patientinnen und Patienten ist die Reduktion der dadurch auftretenden Angioödeme bzw. HAE-Attacken.

Sofern die alleinige Akutbehandlung der HAE-Attacken nicht mehr ausreichend ist, so wird in den Leitlinien eine Langzeitprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor empfohlen. Diese Therapie kann die Anzahl, Dauer und Schwere der HAE-Attacken reduzieren. Gemäß aktuellen Leitlinien stellt die Behandlung mit Antifibrinolytika eine nachrangige Therapieoption dar, sodass als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lanadelumab als

Langzeitprophylaxe von über 12-jährigen Patientinnen und Patienten mit hereditärem Angioödem eine Langzeitprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor bestimmt wurde.

Eine Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte generell – sofern nötig – auch neben einer entsprechenden Langzeitprophylaxe möglich sein. Hierbei wird darauf hingewiesen, dass im Rahmen der Studiendurchführung die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken auch in beiden Studienarmen bestehen sollte. Um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wird darüber hinaus empfohlen, die Begleitmedikation bzw. die Medikation für die Akutbehandlung von HAE-Attacken mit Dosierung und Dauer während der Studie zu dokumentieren und im Dossier darzustellen.

Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

Das Nutzenbewertungsverfahren für den im April 2021 zugelassenen Wirkstoff Berotralstat hat im Juni 2021 begonnen. Der Wirkstoff kommt daher und aufgrund der noch nicht langen Marktverfügbarkeit für das vorliegende Verfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lanadelumab wie folgt bewertet:

Für Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems ist ein Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, sondern die nicht randomisierte Studie PATCH und zusätzlich zwei nicht randomisierte Vorher-nachher-Vergleiche.

Studie PATCH

Bei der Studie PATCH handelt es sich um einen retrospektiven Vergleich von individuellen Patientendaten aus drei Studien unter Adjustierung für Confounder mit den Daten der placebokontrollierten RCT HELP sowie der einarmigen Extensionsstudie HELP-OLE und zur Vergleichstherapie Daten der einarmigen Extensionsstudie CHANGE-3 (C1-Esterase-Inhibitor). Eine weitere als relevant identifizierte Studie (COMPACT-OLE) zieht der pharmazeutische Unternehmer nicht heran, da kein Zugriff auf die individuellen Patientendaten bestand.

In der Studie PATCH besitzen die eingeschlossenen Patientenpopulationen hinsichtlich der erhobenen Confounder eine ausgeprägte Strukturungleichheit, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen wird. Darüber hinaus sind die im Datensatz verfügbaren Angaben zu den als relevant identifizierten Confoundern unvollständig. Es wird im Dossier nicht ausreichend dargelegt, wie sich eine fehlende Adjustierung für potenziell relevante Confounder auf die Effektschätzung einzelner Endpunkte auswirkt.

Die Studie PATCH ist aufgrund dieser Limitationen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Vorher-nachher-Vergleiche

Als Vorher-nachher-Vergleiche wurden die prospektive Beobachtungsstudie von Hahn 2020 sowie eine retrospektive Post hoc Auswertung der placebokontrollierten RCT HELP, in denen Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die bereits vor Beginn der Studie eine Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor erhalten hatten, vorgelegt.

In der Studie von Hahn 2020 wurden nach 6 Monaten Therapie mit Lanadelumab die monatliche Anzahl an HAE-Attacken und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Zeitraum der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss verglichen.

In der RCT HELP wurde die monatliche Anzahl an HAE-Attacken unter Lanadelumab während der randomisierten Behandlungsphase mit der bei Studieneinschluss dokumentierten vorherigen Anzahl an HAE-Attacken unter C1-Esterase-Inhibitor außerhalb der Studie verglichen. Dies führt dazu, dass die Behandlungssituationen in der Post hoc Auswertung der RCT HELP zwischen Vorher und Nachher nicht hinreichend vergleichbar sind, da die Vergleichstherapie unter unkontrollierten Bedingungen, die Behandlung mit Lanadelumab jedoch unter kontrollierten Studienbedingungen stattfand.

Darüber hinaus wurden in beiden Vergleichen keine Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berichtet. Die Vorher-nachher-Vergleiche sind aufgrund dieser Limitationen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Gesamtbewertung / Fazit

In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studien keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Lanadelumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Takhzyro (Wirkstoff Lanadelumab) wurde als Orphan Drug zugelassen und wird angewendet bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor bestimmt.

Für dieses Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer die nicht randomisierte Studie PATCH und zwei nicht randomisierte Vorher-nachher-Vergleiche vor.

Bei der Studie PATCH handelt es sich um einen retrospektiven Vergleich von individuellen Patientendaten aus drei Studien (RCT HELP, einarmige Extensionsstudie HELP-OLE, einarmige Extensionsstudie CHANGE-3). Aufgrund einer ausgeprägten Strukturungleichheit der Patientenpopulation, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen wird, ist die Studie PATCH jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Die Vorher-nachher-Vergleiche sind aufgrund verschiedener Limitationen ebenfalls nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lanadelumab treffen. Ein Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und 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 Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland, welche auf einer Expertenbefragung beruht. Die ermittelte Patientenzahl wurde auf den Anteil an Patientinnen und Patienten beschränkt, die zum Zeitpunkt der Befragung mit einer Langzeitprophylaxe behandelt wurden. Da dadurch Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die keine Langzeitprophylaxe erhielten, jedoch für eine routinemäßige Prophylaxe infrage kommen, ist von einer möglichen Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen. Die Expertenbefragung wurde im Jahr 2018 durchgeführt. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die im aktuellen Jahr eine routinemäßige Prophylaxe infrage kommt, kann jedoch höher liegen.

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: 13. Oktober 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lanadelumab soll nur durch in der Therapie von Jugendlichen und Erwachsenen mit hereditärem Angioödem (HAE) erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2021).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die empfohlene Dosis des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab beträgt laut Fachinformation 300 mg alle 2 Wochen. Bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Behandlung frei von Attacken sind, kann eine Dosisreduzierung von 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit geringem Körpergewicht.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der C1-Esterase-Inhibitoren sind Arzneimittel mit unterschiedlichen Dosierungsangaben und Applikationsarten (i.v. und s.c.) verfügbar. Für die Kostenberechnung wird die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lanadelumab	Kontinuierlich, alle 14 – alle 28 Tage	13,0 – 26,1	1	13,0 – 26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
C1-Esterase-Inhibitor	kontinuierlich, alle 3 - 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lanadelumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	13,0 – 26,1	13,0 - 26,1 x 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
C1-Esterase-Inhibitor	1000 I.E.	1000 I.E.	2 x 500 I.E.	91,3 – 121,7	182,6 x 500 I.E. - 243,4 x 500 I.E.

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lanadelumab 300 mg	6 IFE	93 862,48 €	1,77 €	5 357,23 €	88 503,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
C1-Esterase-Inhibitor 500 I.E.	2 PLI	1 861,43 €	1,77 €	103,03 €	1 756,63 €
Abkürzungen: PLI = Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Bürokratiekostenermittlung

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Januar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 10. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lanadelumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Mai 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lanadelumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. August 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 27. September 2021 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 26. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. September 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Oktober 2021 19. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

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

Lanadelumab (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre))

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom am 21. Oktober 2021 (BAnz AT 12.11.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Lanadelumab in der Fassung des Beschlusses vom 01. August 2019 (BAnz AT 27.08.2019 B6) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um Lanadelumab wie folgt ergänzt:**

Lanadelumab

Beschluss vom: 4. November 2021
In Kraft getreten am: 4. November 2021
BANz AT 26.11.2021 B6

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems

Zweckmäßige Vergleichstherapie von Lanadelumab zur Routine-Prophylaxe:

eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-63) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems

ca. 140 – 430 Patientinnen und 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: 13. Oktober 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lanadelumab soll nur durch in der Therapie von Jugendlichen und Erwachsenen mit hereditärem Angioödem (HAE) erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lanadelumab	191 757,54 € - 384 990,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
C1-Esterase-Inhibitor ²	160 380,32 € - 213 781,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

² In der Fachinformation der C1-Esterase-Inhibitoren sind unterschiedliche Dosierungsangaben abgebildet. Die dargestellte Spanne ergibt sich aufgrund einer Gabe alle 3 – 4 Tage.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

**Lanadelumab
(Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Millionen Euro Grenze
(hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre))**

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom am 21. Oktober 2021 (BAnz AT 12.11.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Lanadelumab in der Fassung des Beschlusses vom 1. August 2019 (BAnz AT 27.08.2019 B6) werden aufgehoben.
- Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um Lanadelumab wie folgt ergänzt:

Lanadelumab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

- Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems
Zweckmäßige Vergleichstherapie von Lanadelumab zur Routine-Prophylaxe:
eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Studienergebnisse nach Endpunkten:¹
Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.
Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-63) sofern nicht anders indiziert.



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

Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems
ca. 140 bis 430 Patientinnen und 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: 13. Oktober 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lanadelumab soll nur durch in der Therapie von Jugendlichen und Erwachsenen mit hereditärem Angioödem (HAE) erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lanadelumab	191 757,54 € – 384 990,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
C1-Esterase-Inhibitor ²	160 380,32 € – 213 781,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

² In der Fachinformation der C1-Esterase-Inhibitoren sind unterschiedliche Dosierungsangaben abgebildet. Die dargestellte Spanne ergibt sich aufgrund einer Gabe alle 3 bis 4 Tage.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Mai 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Lanadelumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lanadelumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lanadelumab
- **Handelsname:** Takhzyro
- **Therapeutisches Gebiet:** hereditäres Angioödem (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.08.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.09.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-681)

Modul 1

(pdf 459,76 kB)

Modul 2

(pdf 309,11 kB)

Modul 3

(pdf 902,67 kB)

Modul 4

(pdf 7,84 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 822,23 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lanadelumab (Takhzyro®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit hereditärem Angioödem:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lanadelumab als Routine-Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken

- eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor

Stand der Information: November 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.08.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 540,83 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.09.2021
 - Mündliche Anhörung: 27.09.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.09.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V **Word**

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.09.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lanadelumab - 2021-05-15-D-681*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 27.09.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.09.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lanadelumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: hereditäres Angioödem, Pr

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. September 2021 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Lanadelumab

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Takeda GmbH	06.09.2021
Universitätsklinikum Frankfurt (Dr. Emel Aygören-Pürsün)	06.09.2021
Hämophilie Zentrum Rhein Main (HZRM), Dr. Inmaculada Martinez-Saguer	30.08.2021
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm	03.09.2021
BioCryst Ireland Limited	06.09.2021
CSL Behring GmbH	06.09.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.09.2021
Fraunhofer ITMP Berlin / Charité Universitätsmedizin, Markus Magerl	07.09.2021 (nachgereicht)

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Takeda GmbH						
Hr. Berkemeier	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Fr. Dr. Fanter	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Müller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Schwenke	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Universitätsklinikum Frankfurt (Dr. Emel Aygören-Pürsün)						
Fr. Dr. Aygören-Pürsün	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hämophilie Zentrum Rhein Main (HZRM), Dr. Inmaculada Martinez-Saguer						
Fr. Dr. Martinez Saguer	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm						
Hr. Prof. Dr. Greve	nein	ja	ja	nein	nein	nein
BioCryst Ireland Limited						
Hr. Heiduk	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Loske	ja	ja	nein	nein	nein	nein
CSL Behring GmbH						
Fr. Dr. Witzer	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Hr. Jülich	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fraunhofer ITMP Berlin / Charité Universitätsmedizin, Markus Magerl						

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	06. September 2021
Stellungnahme zu	Lanadelumab/Takhzyro®
Stellungnahme von	Takeda GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Lanadelumab (Takhzyro®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 16.08.2021 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht wurde (1).</p> <p>Der monoklonale anti-Plasma-Kallikrein-Antikörper Lanadelumab wird gemäß der Fachinformation bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet (2). Es handelt sich bei Lanadelumab entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug, OD) (3).</p> <p>Übersteigt der Umsatz eines Orphan Drugs nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, so hat der pharmazeutische Unternehmer Nachweise gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erbringen. Mit Schreiben vom 03.02.2021 wurde Takeda über die Überschreitung der 50 Millionen Euro-Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert. Takeda hat das Dossier fristgerecht am 10.05.2021 beim G-BA eingereicht.</p> <p>Im Rahmen eines Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA am 24.01.2018 (Beratungsanforderung 2017-B-279) zur Vorbereitung des Nutzendossiers (D-420), wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie die Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE definiert (4).</p> <p>Takeda ist der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), Routineprophylaxe mit C1-INH gefolgt. Takeda hat im Rahmen der PATCH-Studie für die Fragestellung der Nutzenbewertung relevante vergleichende Daten gegenüber dem Wirkstoff C1-INH präsentiert. Damit erfüllt Takeda die Anforderungen nach § 35a SGB V.</p> <p>In der vom IQWiG in seiner Bewertung gemäß § 35a SGB V vorgenommenen Subdifferenzierung des Wirkstoffes C1 INH, ist aus Sicht von Takeda folgendes zu berücksichtigen: Die intravenöse (i. v.) Darreichungsform eines C1-INH ist ein relevanter Teil der zVT, bildet diese jedoch nicht vollständig ab, da dieser nicht für alle HAE-Patienten im Anwendungsgebiet von Lanadelumab gleichermaßen zweckmäßig ist.</p> <p>Vielmehr ist für einen ebenfalls relevanten Teil der Patienten im Anwendungsgebiet von Lanadelumab die subkutane Darreichungsform</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, sondern die nicht randomisierte Studie PATCH und zusätzlich zwei nicht randomisierte Vorher-nachher-Vergleiche.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Wirkstoffs C1-INH für die Langzeitprophylaxe wiederkehrender HAE-Attacken die Therapie der Wahl und damit zweckmäßig.</p> <p>Trotz der vom IQWiG angeführten Unterschiede hat Takeda die vom G-BA definierte zVT adäquat bedient. Es ist nicht die Intention der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, vergleichende Evidenz gegenüber allen verfügbaren Darreichungsformen eines spezifischen Wirkstoffes der zVT zu adressieren.</p> <p>Die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze von Lanadelumab ist durch die überdurchschnittlich schnelle Marktdiffusion in die klinische Versorgungspraxis und der zügigen praktischen Akzeptanz seit dem Tag des Inverkehrbringens am 01.02.2019, zu begründen: Lanadelumab hat sich seitdem zum medizinischen Standard für die HAE-Langzeitprophylaxe entwickelt. Aus Sicht von Takeda spiegelt das den bedeutenden klinischen Stellenwert von Lanadelumab im deutschen Versorgungskontext wider.</p> <p>Die Langzeitprophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE mit Lanadelumab hat nach Aussage von HAE-Patienten, die damit behandelt werden, wesentliche Implikationen auf das gesamte Leben mit dieser Erkrankung. Patienten berichten, dass sie unter Lanadelumab-Therapie ihre Angst vor Schwellungsattacken ablegen konnten. Bevor Lanadelumab verfügbar war, waren HAE-Patienten ständig in Sorge, dass eine ungewöhnliche körperliche oder emotionale Belastung eine Schwellungsattacke auslösen könnte. Sie vermieden viele Aktivitäten, die</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für einen Nicht-Betroffenen normal sind und hatten trotz Langzeitprophylaxe-Therapie mit C1-INH nicht die Sicherheit, attackenfrei zu sein. Die Patienten berichten, dass sie auch nach Beginn der Lanadelumab-Therapie bis zu 6 Monate gebraucht haben, um der Wirksamkeit von Lanadelumab zu vertrauen. Nachdem dieser Punkt erreicht war, steigerte sich die Lebensqualität von Patienten deutlich.</p> <p>Neben der PATCH-Studie, die mit Hilfe einer patientenindividuell erhobenen Datenbasis generiert wurde, zeigen die Ergebnisse der prospektiven klinischen Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al. 2020) den Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber C1-INH im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes. In diesem Prä-post-Vergleich sind besonders die Effekte zugunsten von Lanadelumab in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Bedingungen der Routineversorgung von Relevanz. Operationalisiert durch den validierten krankheitsspezifischen Fragebogen AE-QoL (Angioedema Quality of Life Questionnaire) sind statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer Lanadelumab-Behandlung im Vergleich zu C1-INH im Gesamtscore und in der Domäne "Funktionsfähigkeit" festgestellt worden, die die überlegenen Wirksamkeitsdaten in Bezug auf die positiven Auswirkungen der Lanadelumab-Behandlung auf die Lebensqualität der Patienten aus der placebokontrollierten Zulassungsstudie HELP auch für den Vergleich gegenüber C1-INH bestätigen. Weitere Hinweise für einen patientenrelevanten Zusatznutzen in der klinischen Praxis legen die kürzlich publizierten Ergebnisse einer retrospektiven</p>	<p>In der Studie von Hahn 2020 wurden nach 6 Monaten Therapie mit Lanadelumab die monatliche Anzahl an HAE-Attacken und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Zeitraum der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss verglichen. Es wurden keine Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berichtet. Der Vorher-Nachher-Vergleich ist aufgrund dieser Limitation nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beobachtungsstudie der Charité von Buttgereit et al. dar, die den realen Behandlungseffekt von Lanadelumab untersuchten (5). Der Fokus der versorgungsnahen Studie lag auf patientenberichteten Ergebnissen. In diesem Prä-post-Vergleich wurde von 24 Patienten mit HAE und vier Patienten mit einem Angioödem aufgrund eines erworbenen C1-INH-Mangels, die bisherige Routineprophylaxe (21 davon mit C1-INH-Routineprophylaxe) auf Lanadelumab umgestellt. Während der Umstellung wurden die Patienten unter anderem mit dem AE-QoL überwacht. Bei den 24 Patienten wurde die AE-QoL vor und während der Behandlung mit Lanadelumab gemessen, um den Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiebeginn mit Lanadelumab zu betrachten.</p> <p>Die Arbeitsgruppe der Charité zeigt mit den vorgestellten Daten eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der HAE-bezogenen Lebensqualität durch die Behandlung mit Lanadelumab, die sich in einer Verringerung des AE-QoL-Gesamtscores (Mittelwertsdifferenz) um 32 Punkte darstellte (95% CI 22,6-41,4, p<0,001). Bezogen auf die einzelnen Domänen wurde eine durchschnittliche Verbesserung, gemessen an der Reduktion des jeweiligen Scores wie folgt, festgestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Funktionsfähigkeit": Reduktion um 42,4 Punkte (95% CI 30-54,9, p<0,001), • "Müdigkeit/Stimmung": Reduktion um 23 Punkte (95% CI 4,8-13, p<0,001), 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

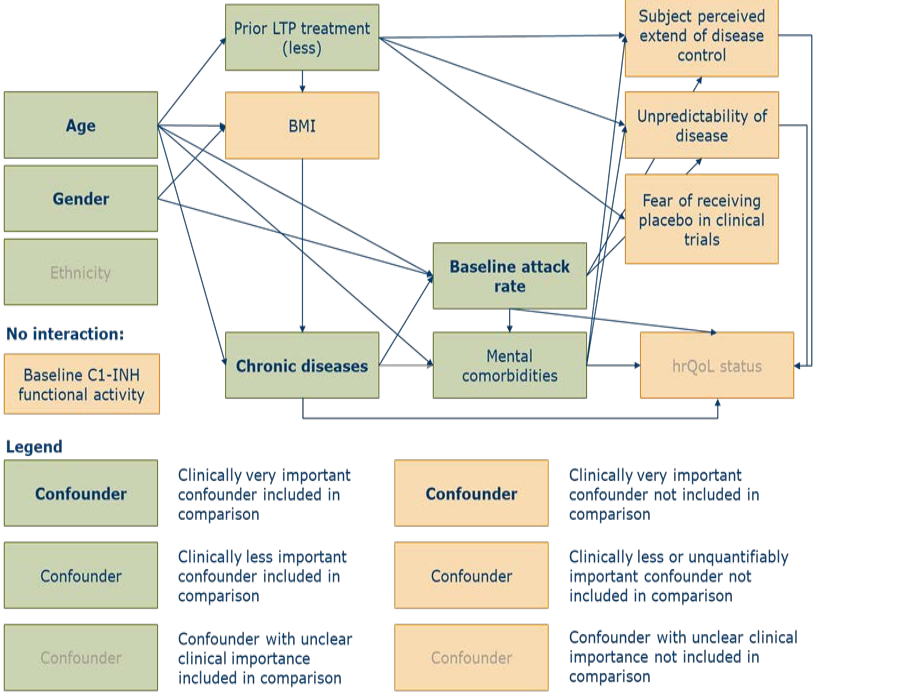
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • "Ängste/Scham": Reduktion um 30,6 Punkte (95% CI 6-18, p<0,001) und • "Ernährung": Reduktion um 22,73 Punkte (95% CI 7,9 - 37,6, p=0,004)(5). <p>Die minimal clinically important difference (MCID), als minimal geforderte Mittelwertsdifferenz für einen klinisch relevanten Effekt, entspricht 6 Punkten auf der Skala des Fragebogens und wurde hinsichtlich der Veränderung der Mittelwertsdifferenz sowohl im AE-QoL-Gesamtscore als auch in den einzelnen Domänen überschritten.</p> <p>Takeda hält diese Studie der Charité für ebenso bewertungsrelevant wie die Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm, da sie unmittelbar den Effekt der Lanadelumab-Behandlung im realen Versorgungsalltag aufzeigen.</p> <p>Die mit dem Dossier vorgelegte vergleichende Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab im Vergleich zur zVT bietet die bestverfügbare Evidenz, die geeignet ist, die in der Versorgung beobachteten Effekte und den beträchtlichen Zusatznutzen von Lanadelumab abzubilden.</p> <p>Hinsichtlich der als primäre Datenquelle präsentierten Studie PATCH stimmt Takeda mit dem IQWiG dahingehend überein, dass die primär geplante Adjustierung mittels Propensity Score Gewichtung aufgrund der geringen Überlappung der Propensity Scores beider Populationen nicht sachgerecht gewesen wäre. Für eine derartige Situation sind</p>	<p>Es wurden in beiden Vergleichen keine Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berichtet. Die Vorher-nachher-Vergleiche sind aufgrund dieser Limitationen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>In der Studie PATCH besitzen die eingeschlossenen Patientenpopulationen hinsichtlich der erhobenen Confounder eine ausgeprägte Strukturungleichheit, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen wird. Darüber hinaus sind die im Datensatz verfügbaren Angaben zu den als relevant identifizierten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>alternative methodische Ansätze zur Adjustierung für Confounder angezeigt, da diese in gewissen Konstellationen in der Lage sind, eine Adjustierung zu vollziehen, die mit der Propensity Score Gewichtung nicht möglich ist. Vielmehr wurde unter Berücksichtigung des Rapid Report A19-43 eine Regressionsanalyse zur Confounder-Adjustierung gewählt (6). Dass das IQWiG im Rapid Report A19-43 explizit eine direkte Adjustierung für Confounder mittels multipler Regressionsanalyse vorschlägt, falls die Strukturungleichheit zwischen den untersuchten Studienpopulationen zu groß ist, zeigt, dass das Herstellen von Strukturgleichheit nicht das Ziel einer Adjustierung mittels eines Regressionsmodells sein kann. Somit kann eine vorliegende Strukturungleichheit in der PATCH-Studie auch kein Ablehnungsgrund in diesem Verfahren sein.</p> <p>In dieser Stellungnahme werden im Folgenden weitere, ergänzende Analysen und Inhalte vorgelegt, die die Validität der PATCH-Studie und die Robustheit der gezeigten gleichgerichteten Effekte im gesamten vorgelegten Evidenzkörper untermauern, die durchgehend zugunsten der Lanadelumab-Behandlung im Vergleich zu einer C1-INH-Prophylaxe ausfallen.</p> <p>In Anbetracht des vorgelegten Gesamtevidenzkörpers, bestehend aus Studien aus dem Versorgungsalltag zweier großer HAE-Behandlungszentren in Deutschland sowie der neu generierten PATCH-Studie, ist Takeda der Auffassung, dass dieser in der Gesamtschau</p>	<p>Confoundern unvollständig. Es wird im Dossier nicht ausreichend dargelegt, wie sich eine fehlende Adjustierung für potenziell relevante Confounder auf die Effektschätzung einzelner Endpunkte auswirkt.</p> <p>Die Studie PATCH ist aufgrund dieser Limitationen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>Bei der Studie PATCH handelt es sich um einen retrospektiven Vergleich von individuellen Patientendaten aus drei Studien (RCT HELP, einarmige Extensionsstudie HELP-OLE, einarmige Extensionsstudie CHANGE-3). Aufgrund einer ausgeprägte Strukturungleichheit der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geeignet ist, die in der Behandlungspraxis beobachteten Erfahrungen von HAE-Patienten und -Behandlern mit den vorgelegten vergleichenden klinischen Daten hinreichend abzubilden, um als Anhaltspunkt für das Vorliegen des beträchtlichen Zusatznutzens anerkannt zu werden.</p> <p>Sämtliche präsentierte Untersuchungen zeigen konsistent den beträchtlichen Zusatznutzen der Lanadelumab-Behandlung in Bezug auf die Häufigkeit, Schwere und Lokalisation von HAE-Attacken sowie hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer Routineprophylaxe mit C1-INH, bei keinem zusätzlichen Schaden gegenüber Placebo.</p> <p>Folgende weitere Daten und Untersuchungen werden im Rahmen dieser Stellungnahme vorgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Addendum der Studie PATCH – Adjustierung für Confounder und Steigerung der Evidenzqualität • Bewertung der Gesamtevidenz zu Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH – Anwendung des ROBINS-I-Tools für nicht randomisierte Studien 	<p>Patientenpopulation, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen wird, ist die Studie PATCH jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Die Vorher-nachher-Vergleiche sind aufgrund verschiedener Limitationen ebenfalls nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet. In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lanadelumab treffen. Ein Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>
<p>Addendum der Studie PATCH – Adjustierung für Confounder und Steigerung der Evidenzqualität (7)</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Aufgrund einer ausgeprägte Strukturungleichheit der Patientenpopulation, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen wird, ist die Studie PATCH jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Unterstützung des zugrunde liegenden Stellungnahmeverfahrens wurden ergänzende Analysen und Inhalte erstellt zu</p> <ul style="list-style-type: none"> a) der Erfassung von kausalen Zusammenhängen zwischen Confoundern, die in der PATCH-Studie direkt abgebildet werden konnten und solchen, die nicht direkt abgebildet werden konnten, b) zusätzlichen Sensitivitätsanalysen und c) ergänzenden Adjustierungen der Zeit bis zum ersten Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) unter Verwendung derselben Confounder und deren Wechselwirkungen, die zur Adjustierung der HAE-Anfallsraten verwendet wurden. <p>Diese werden im Rahmen eines Addendums der PATCH-Studie hiermit Teil der vorliegenden Stellungnahme (7). Ziel war es die Qualität der Evidenz der PATCH-Studie zu steigern und damit die Aussagesicherheit der beobachteten Effekte von Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH zu erhöhen.</p> <p>Zu a)</p> <p>Für die Indikation des HAE wurden mittels systematischer Literaturrecherche klinisch relevante Confounder identifiziert und mit zwei klinischen Experten validiert (siehe Abschnitt 9 des statistischen Analyseplans) (8). Die systematische Confounder-Recherche wurde im Juli 2020 durchgeführt, die Validierung erfolgte im September 2020 und der statistische Analyseplan (SAP) wurde am 22.09.2020 fertiggestellt.</p>	<p>Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da in den verwendeten Datenquellen die als relevant identifizierten Confounder nicht vollständig erhoben und dadurch nicht direkt kontrolliert werden konnten, wurde am 05.08.2021 ein Workshop mit selbigen zwei klinischen Experten durchgeführt, um kritische Wechselwirkungen der ursprünglich für die Indikation des HAE recherchierten und validierten Confoundern zu identifizieren und angemessen zu berücksichtigen. Mit Hilfe einer Confounder-Interaktionsanalyse können nun wichtige Assoziationen der relevanten Confounder aufgezeigt werden (Abbildung 1).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
 <p>Legend</p> <table border="0"> <tr> <td>Confounder (Green)</td> <td>Clinically very important confounder included in comparison</td> <td>Confounder (Orange)</td> <td>Clinically very important confounder not included in comparison</td> </tr> <tr> <td>Confounder (Light Green)</td> <td>Clinically less important confounder included in comparison</td> <td>Confounder (Light Orange)</td> <td>Clinically less or unquantifiably important confounder not included in comparison</td> </tr> <tr> <td>Confounder (Lightest Green)</td> <td>Confounder with unclear clinical importance included in comparison</td> <td>Confounder (Lightest Orange)</td> <td>Confounder with unclear clinical importance not included in comparison</td> </tr> </table> <p>Abbildung 1: Wechselwirkungen klinisch relevanter Confounder für das hereditäre Angioödem</p> <p>Unter Berücksichtigung der Confounder-Interaktionsanalyse ist für die vorliegende Fragestellung der Nutzenbewertung von Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH insgesamt zu konstatieren, dass mittels</p>	Confounder (Green)	Clinically very important confounder included in comparison	Confounder (Orange)	Clinically very important confounder not included in comparison	Confounder (Light Green)	Clinically less important confounder included in comparison	Confounder (Light Orange)	Clinically less or unquantifiably important confounder not included in comparison	Confounder (Lightest Green)	Confounder with unclear clinical importance included in comparison	Confounder (Lightest Orange)	Confounder with unclear clinical importance not included in comparison	
Confounder (Green)	Clinically very important confounder included in comparison	Confounder (Orange)	Clinically very important confounder not included in comparison										
Confounder (Light Green)	Clinically less important confounder included in comparison	Confounder (Light Orange)	Clinically less or unquantifiably important confounder not included in comparison										
Confounder (Lightest Green)	Confounder with unclear clinical importance included in comparison	Confounder (Lightest Orange)	Confounder with unclear clinical importance not included in comparison										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>systematischer Confounder-identifikation unter Beteiligung von Fach-Experten 13 Confounder als klinisch relevant identifiziert wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vier davon wurden als klinisch sehr wichtig eingestuft: Alter, Geschlecht, Vorliegen chronischer Erkrankung und HAE-Attackenrate zu Baseline. • Sieben der identifizierten Confounder wurden als klinisch weniger oder nicht quantifizierbar wichtig bewertet: BMI, Baseline-C1-Inhibitor-Funktionsaktivität, Vorliegen psychischer Begleiterkrankungen, Unvorhersehbarkeit der Erkrankung, subjektive Wahrnehmung der Krankheitskontrolle, Angst Placebo zu erhalten sowie der aktuelle Status der Lebensqualität. • Zwei der 13 Confounder sind von unklarer Bedeutung. <p>Von den identifizierten 13 Confoundern konnten sieben direkt für die Adjustierung im Rahmen der PATCH-Studie herangezogen werden, darunter die vier als sehr wichtig eingestuften Confounder (Abbildung 1, grün).</p> <p>Die sechs Ausprägungen, die nicht direkt einbezogen werden konnten, wurden alle als weniger wichtig oder nicht quantifizierbar wichtig bewertet (Abbildung 1, orange).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederum fünf dieser sechs Confounder zeichnen sich nach Einschätzung der klinischen Experten durch wichtige 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Interaktionen mit adjustierten Confoundern aus, die in den Daten der PATCH-Studie abgebildet werden konnten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lediglich ein klinisch weniger wichtiger Confounder (Baseline-C1-Inhibitor-Funktionsaktivität) ist nicht durch direkte oder indirekte Interaktionen mit einem der Confounder gekennzeichnet, die in der PATCH-Studie vollständig berücksichtigt werden konnten. Dieser Confounder wurde klinisch als weniger wichtig beurteilt, insbesondere weil keine Korrelation zur HAE-Anfallsrate nachgewiesen werden konnte und es keine Hinweise darauf gibt, dass der Erfolg der prophylaktischen Therapie beeinflusst wird. Die Baseline-C1-Inhibitor-Funktionsaktivität ist ein wichtiger Laborparameter mit Relevanz für die Differentialdiagnostik von HAE. Da HAE-Typ I und Typ II gleichermaßen durch eine gewisse C1-INH-Restaktivität unter einem bestimmten Schwellenwert charakterisiert sind und dieser Wert für die Wahl der Therapie keine Konsequenz besitzt (9-11), wird das Biasrisiko dieses unkontrollierten Confounders als gering eingeschätzt. Demzufolge hat die nicht vollständig erhobene Ausprägung (Baseline-C1-Inhibitor-Funktionsaktivität) auf die Ergebnissicherheit und die beobachteten Effekte der PATCH-Studie eine untergeordnete Relevanz. <p>Zu b)</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Demonstration der Robustheit der Hauptanalyse und Validität der PATCH-Studie werden die Ergebnisse zweier zusätzlicher Sensitivitätsanalysen vorgestellt.</p> <p>Eine ergänzende Untersuchung soll den Einfluss einer C1-INH-Vorbehandlung auf Patienten des C1-INH-Arms im Hinblick auf die Effektschätzung prüfen, um potentielle carry-over Effekte der C1-INH-Vorbehandlung auszuschließen. Dazu wurden Patienten, die zuvor an der CHANGE-1 Part B-Studie teilnahmen und präexponiert zu C1-INH waren, von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Des Weiteren wurde ein Dosis-Wirkungs-Gradient innerhalb der PATCH-Studie im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse untersucht. Die Beobachtung eines Dosis-Wirkungs-Gradienten ist seit langem als zentrales Kriterium für das Vorliegen einer offensichtlichen Ursache-Wirkungs-Beziehung anerkannt. Ein solcher Gradient einer Dosis-Wirkungs-Beziehung kann das Vertrauen in die Ergebnisse nicht randomisierter Studien erhöhen und damit zu einer Aufwertung der ursprünglich evaluierten Qualität der Evidenz führen (12). Hierfür wurde der Behandlungsarm 300 mg alle 4 Wochen (300 mg q4w) der pivotalen RCT HELP, der in der Hauptstudie nicht verwendet wurde, in die Analysen inkorporiert und auf seine Einflüsse auf die Effektschätzer untersucht. Es sei hier klarstellend darauf hingewiesen, dass eine Dosierung 300 mg alle</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
4 Wochen nicht der zulassungskonformen Dosierung zu Therapiebeginn entspricht.									
End-point	Average monthly attack rate	Rate ratio	95% CI LL	95% CI UL	% dif+	95% CI LL	95% CI UL	Type I error	
	Takhzyro®	Cinryze®							
Main analysis									
Number of all attacks	0,165	0,340	0,486	0,253	0,932	-51,4	-74,7	-6,8	0,030
Sensitivity analysis A: Exclusion of pre-treated Cinryze® subjects									
Number of all attacks	0,181	0,405	0,448	0,229	0,876	-55,2	-77,1	-12,4	0,019
Sensitivity analysis B: Adding Takhzyro® subjects with dosage 300 mg q4wks									
Number of all attacks	0,271	0,413	0,657	0,358	1,205	-34,3	-64,2	20,5	0,174
Source:	FAS/SS based on DX-2930-03/-04, LEVP-2006-4 GLM for count data assuming a negative binomial distribution with a log link function, logarithm of time in months (28 days) is used as offset *% dif: percentage difference Takhzyro vs. Cinryze [%] LL, UL: lower and upper limit of the 95% confidence interval								

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abbildung 2: Confounder-adjustierte Effektschätzer für das Ratenverhältnis und die prozentuale Veränderung Lanadelumab vs. C1-INH - monatliche Prüfarzt-bestätigte HAE-Attackenrate	

Allgemeine Anmerkung										Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
End-point	Average monthly attack rate		Rate ratio	95% CI LL	95% CI UL	% dif+	95% CI LL	95% CI UL	Type I error	
	Takhzyro®	Cinryze®								
Main analysis										
Number of acute treated attacks	0,124	0,337	0,366	0,185	0,727	-63,4	-81,5	-27,3	0,004	
Sensitivity analysis A: Exclusion of pre-treated Cinryze® subjects										
Number of acute treated attacks	0,136	0,402	0,338	0,167	0,685	-66,2	-83,3	-31,5	0,003	
Sensitivity analysis B: Adding Takhzyro® subjects with dosage 300 mg q4wks										
Number of acute treated attacks	0,193	0,392	0,493	0,261	0,929	-50,7	-73,9	-7,1	0,029	
<p>Source: FAS/SS based on DX-2930-03/-04, LEVP-2006-4 GLM for count data assuming a negative binomial distribution with a log link function, logarithm of time in months (28 days) is used as offset *% dif: percentage difference Takhzyro vs. Cinryze [%] LL, UL: lower and upper limit of the 95% confidence interval</p>										
<p>Abbildung 3: Confounder-adjustierte Effektschätzer für das Ratenverhältnis und die prozentuale Veränderung Lanadelumab vs. C1-INH - monatliche Prüfarzt-bestätigte, akut behandelte HAE-Attackenrate</p>										

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
End-point	Average monthly attack rate	Rate ratio	95% CI LL	95% CI UL	% dif+	95% CI LL	95% CI UL	Type I error	
	Takhzyro®	Cinryze®							
Main analysis									
number of laryngeal attacks*	0,004	0,021	0,200	0,044	0,915	-80,0	-95,6	-8,5	0,038
Sensitivity analysis A: Exclusion of pre-treated Cinryze® subjects									
number of laryngeal attacks*	0,004	0,019	0,188	0,040	0,874	-81,2	-96,0	-12,6	0,033
Sensitivity analysis B: Adding Takhzyro® subjects with dosage 300 mg q4wks									
number of laryngeal attacks*	0,005	0,024	0,188	0,044	0,799	-81,2	-95,6	-20,1	0,024
Source:	FAS/SS based on DX-2930-03/-04, LEVP-2006-4 GLM for count data assuming a negative binomial distribution with a log link function, logarithm of time in months (28 days) is used as offset *models for laryngeal attacks w/o interactions of confounder "baseline attack rate" *% dif: percentage difference Takhzyro vs. Cinryze [%] LL, UL: lower and upper limit of the 95% confidence interval								

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbildung 4: Confounder-adjustierte* Effektschätzer für das Ratenverhältnis und die prozentuale Veränderung Lanadelumab vs. C1-INH - monatliche Prüfarzt-bestätigte, laryngeale HAE-Attackenrate</p> <p>Die ergänzenden Sensitivitätsanalysen bestätigen insgesamt die für die Hauptanalyse getroffenen Aussagen (Abbildung 2, 3, 4). Alle in den Sensitivitätsanalysen ermittelten Effektschätzungen weisen homogen in dieselbe Richtung wie die entsprechenden Effektschätzungen der Hauptanalyse. Die Inkorporation des 300 mg q4w Lanadelumab-Studienarms in die Analyse kann einen Dosis-Wirkungs-Gradienten innerhalb der PATCH-Studie darlegen, was eine Erhöhung der Qualität der Evidenz fördert.</p> <p>Zu c)</p>	

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>HR</th> <th>95% CI LL</th> <th>95% CI UL</th> <th>Type I error</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any AE</td> <td>1.431</td> <td>0.414</td> <td>4.943</td> <td>0.571</td> </tr> <tr> <td>Any AE without disease related AE</td> <td>1.378</td> <td>0.384</td> <td>4.942</td> <td>0.623</td> </tr> <tr> <td>Any SAE*</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>AE leading to discontinuation*</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Source: FAS/SS based on DX-2930-03/-04, LEVP-2006-4 Cox proportional hazard regression LL, UL: lower and upper limit of the 95% confidence interval *no adjusting method applied due to low event rates</p> <p>Abbildung 5: Confounder-adjustierte unerwünschte Ereignisse (AE) Die Analysen zur Confounder-Adjustierung von unerwünschten Ereignissen (UE) ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lanadelumab und C1-INH hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von UE und UE ohne krankheitsbedingte Nebenwirkungen (Abbildung 5). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, wurden zu selten registriert, um auf die gleiche Weise adjustiert zu werden.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sämtliche Sensitivitätsanalysen die Effektschätzung für alle HAE-Attacken</p>					Endpoint	HR	95% CI LL	95% CI UL	Type I error	Any AE	1.431	0.414	4.943	0.571	Any AE without disease related AE	1.378	0.384	4.942	0.623	Any SAE*	-	-	-	-	AE leading to discontinuation*	-	-	-	-	
Endpoint	HR	95% CI LL	95% CI UL	Type I error																										
Any AE	1.431	0.414	4.943	0.571																										
Any AE without disease related AE	1.378	0.384	4.942	0.623																										
Any SAE*	-	-	-	-																										
AE leading to discontinuation*	-	-	-	-																										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>umfassenden Endpunkte der Hauptanalyse bestätigen und gleichgerichtete, konsistente Effekte mit einem signifikanten Vorteil von Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH zeigen.</p> <p>Die in der Evidenzbasierten Medizin anerkannte und etablierte GRADE-Methodik erlaubt, das Vertrauen in die Qualität der Evidenz für methodisch präzise durchgeführte nicht randomisierte Studien heraufzustufen (12). Die nach GRADE definierten Kriterien, die hierfür erforderlich sind, liegen für die PATCH-Studie vor: Da i) die festgestellten Effekte in der PATCH-Studie ausreichend groß sind, ii) eine Dosis-Wirkungs-Beziehung innerhalb der Studie dargelegt werden konnte und iii) die für alle relevanten Confounder adjustierten Effektschätzer einen gleichgerichteten Effekt zeigen, wird eine Heraufstufung der Qualität der Evidenz nach GRADE ermöglicht. Die hier präsentierten ergänzenden Analysen erhöhen die Aussagesicherheit der PATCH-Studie.</p>	
<p>Bewertung der Gesamtevidenz zu Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH – Anwendung des ROBINS-I-Tools für nicht randomisierte Studien (13)</p> <p>Obwohl nicht randomisierte Studien isoliert nur eine geringe qualitative Ergebnissicherheit aufweisen, kann durch die Zusammenführung weiterer Studiendaten die Evidenzqualität und so die Ergebnissicherheit der Zusatznutzevaluation gesteigert werden (6).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>In der Studie PATCH besitzen die eingeschlossenen Patientenpopulationen hinsichtlich der erhobenen Confounder eine ausgeprägte Strukturungleichheit, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen wird. Darüber hinaus sind die im Datensatz verfügbaren Angaben zu den als relevant identifizierten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vor diesem Hintergrund wurde zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung eine unabhängige Bewertung des gesamten Evidenzkörpers bestehend aus der PATCH-Studie, inklusive der nachgereichten Confounder-Interaktions-Analyse, ergänzenden Sensitivitätsanalysen und Confounder-Adjustierung der unerwünschten Ereignisse im Rahmen des Amendments, der prospektiven klinischen Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm und der Post-hoc-Analyse der HELP-Studie mittels des wissenschaftlich standardisierten Instrumentariums nach ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions) für nicht randomisierte Studien von Takeda beauftragt (14, 15). Das auf der Cochrane-Methodik basierende ROBINS-I-Instrument evaluiert das Verzerrungspotenzial innerhalb von sieben Bias-Domänen auf Endpunktebene. Das Ausmaß der Verzerrung wird im Vergleich zu einer hypothetischen randomisierten Studie bewertet.</p> <p>Die Kategorien für die Beurteilung des Verzerrungsrisikos für alle Bereiche sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Geringes Risiko - Die Studie ist im Hinblick auf diesen Bereich mit einer gut durchgeführten randomisierten Studie vergleichbar 2. Moderates Risiko - Die Studie ist für eine nicht randomisierte Studie in Bezug auf diesen Bereich solide, kann aber nicht als vergleichbar mit einer gut durchgeführten randomisierten Studie angesehen werden 	<p>Confoundern unvollständig. Es wird im Dossier nicht ausreichend dargelegt, wie sich eine fehlende Adjustierung für potenziell relevante Confounder auf die Effektschätzung einzelner Endpunkte auswirkt.</p> <p>Die Studie PATCH ist aufgrund dieser Limitationen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Schwerwiegendes Risiko - Die Studie weist einige wichtige Probleme in diesem Bereich auf</p> <p>4. Kritisches Risiko - Die Studie ist in diesem Bereich zu problematisch, um nützliche Erkenntnisse über die Auswirkungen der Intervention zu liefern.</p> <p>5. Keine Angaben</p> <p>Das Gesamtrisiko der Verzerrung einer Studie wird durch das höchste identifizierte Verzerrungsrisiko in einem Bereich (Domäne je Endpunkt) bestimmt, das heißt wenn ein Bereich als kritisches Risiko der Verzerrung eingestuft wird, dann wird das Bias-Risiko der Studie insgesamt als kritisch bewertet.</p>	

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Bias Domain \ Study</th> <th>PATCH Study</th> <th>Hahn et al. Study</th> <th>Post-hoc HELP Study</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bias due to confounding</td> <td>Moderate risk</td> <td>Serious risk</td> <td>Serious risk</td> </tr> <tr> <td>Bias in selection of participants into the study</td> <td>Low risk</td> <td>Serious risk</td> <td>Serious risk</td> </tr> <tr> <td>Bias in classification of interventions</td> <td>Low risk</td> <td>Serious risk</td> <td>Moderate risk</td> </tr> <tr> <td>Bias due to deviations from intended interventions</td> <td>Moderate risk</td> <td>Moderate risk</td> <td>Moderate risk</td> </tr> <tr> <td>Bias due to missing data</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> </tr> <tr> <td>Bias in measurement of outcomes</td> <td>Moderate risk</td> <td>Serious risk</td> <td>Serious risk</td> </tr> <tr> <td>Bias in selection of the reported result</td> <td>Low risk</td> <td>No information</td> <td>No information</td> </tr> </tbody> </table>					Bias Domain \ Study	PATCH Study	Hahn et al. Study	Post-hoc HELP Study	Bias due to confounding	Moderate risk	Serious risk	Serious risk	Bias in selection of participants into the study	Low risk	Serious risk	Serious risk	Bias in classification of interventions	Low risk	Serious risk	Moderate risk	Bias due to deviations from intended interventions	Moderate risk	Moderate risk	Moderate risk	Bias due to missing data	Low risk	Low risk	Low risk	Bias in measurement of outcomes	Moderate risk	Serious risk	Serious risk	Bias in selection of the reported result	Low risk	No information	No information
Bias Domain \ Study	PATCH Study	Hahn et al. Study	Post-hoc HELP Study																																	
Bias due to confounding	Moderate risk	Serious risk	Serious risk																																	
Bias in selection of participants into the study	Low risk	Serious risk	Serious risk																																	
Bias in classification of interventions	Low risk	Serious risk	Moderate risk																																	
Bias due to deviations from intended interventions	Moderate risk	Moderate risk	Moderate risk																																	
Bias due to missing data	Low risk	Low risk	Low risk																																	
Bias in measurement of outcomes	Moderate risk	Serious risk	Serious risk																																	
Bias in selection of the reported result	Low risk	No information	No information																																	
<p>Abbildung 6: Evaluation des Verzerrungsrisikos je Bias-Domäne für den Endpunkt „Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken“</p> <p>Die Analyse des Verzerrungsrisikos der drei nicht randomisierten vergleichenden Studien von Lanadelumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH für den Endpunkt „Anzahl an Prüfarzt-</p>																																				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bestätigten HAE-Attacken" wies für die PATCH-Studie ein moderates Verzerrungsrisiko auf, während für die prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm und die Post hoc Auswertung der RCT HELP jeweils ein als schwerwiegend eingestuftes Verzerrungsrisiko besteht, was jedoch immer noch eine verwertbare Evidenzgrundlage beschreibt (Abbildung 6): Die Studien weisen zwar Probleme auf, das Bias-Risiko wurde jedoch für keine der sieben Domänen als kritisch bewertet. Erst bei Einstufung des Bias-Potenzials als kritisch ist die Studie zu problematisch, um nützliche Evidenz zu den Effekten zu erbringen (15).</p>	

Study Outcome	PATCH Study	Hahn et al. Study	Post-hoc HELP Study
HAE attacks*	Moderate risk	Serious risk	Serious risk
HAE attacks requiring acute treatment*	Moderate risk	--	--
Moderate to severe HAE attacks*	--	Serious risk	--
Laryngeal HAE attacks*	Moderate risk	--	--
Patient-reported HAE attacks	--	--	Serious risk
Reduction of HAE attacks (50%)*	Moderate risk	--	--
Reduction of HAE attacks (90%)*	Moderate risk	--	--
Freedom of HAE attacks*	Moderate risk	--	--
AE-QoL (Total)	--	Serious risk	--
Patients with ≥1 AE**	Moderate risk	--	--
Patients with ≥1 SAE**	Serious risk	--	--
Patients with ≥1 AE leading to study discontinuation**	Serious risk	--	--
*Referring to investigator-confirmed HAE attacks **HAE attacks not counted as (S)AE			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbildung 7: Gesamtevaluation des Verzerrungsrisikos je Endpunkt</p> <p>Darüber hinaus wurden die weiteren HAE-Attacken umfassenden Endpunkte (Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine Akuttherapie erforderten; Prüfarzt-bestätigte laryngeale HAE-Attacken; $\geq 50\%$ Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken; $\geq 90\%$ Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken; HAE-Attackenfreiheit), die ausschließlich in der PATCH-Studie erhoben wurden, ausnahmslos mit einem moderaten Verzerrungsrisiko bewertet (Abbildung 7). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle bewerteten Endpunkte des Vergleichs von Lanadelumab mit C1-INH einem moderaten oder schwerwiegenden Verzerrungsrisiko unterliegen. Gemäß der Bewertungskategorien des ROBINS-I-Instruments ist das Biasrisiko für die Effektschätzer der PATCH-Studie zumindest als solide zu bewerten, auch wenn es nicht als vergleichbar mit einer gut durchgeführten randomisierten Studie angesehen werden kann.</p> <p>Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Ergebnisse für alle Endpunkte im Zusammenhang mit HAE-Attacken in den drei Studien durchweg einen Vorteil von Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH darlegen. Dies deutet darauf hin, dass die Ergebnisse für die Endpunkte im Zusammenhang mit HAE-Attacken trotz des jeweiligen Risikos einer Verzerrung robust sind. Das Erreichen der zweithöchsten Kategorie für die Beurteilung des Verzerrungsrisikos der PATCH-Studie wird dabei ergänzt um die ergebnisbestätigenden Prä-post-Vergleiche. Die zwei Vorher-Nachher-Vergleiche weisen zwar einige wichtige Probleme</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hinsichtlich der Evidenzqualität auf, bieten dennoch zusätzlich nützliche Evidenz, da sie nicht als kritisch bewertet wurden.</p> <p>Im Gegensatz zu progredienten, remittierenden oder saisonalen Erkrankungen und Erkrankungen mit Heilungschance, stellen die Daten vor bzw. zu Studienbeginn insbesondere für chronische Erkrankungen wie der HAE, eine adäquate und vergleichbare Behandlungssituation der zVT dar und ermöglichen den Vergleich einer Lanadelumab-Therapie zu Studienende. So bietet sich hier ein Sonderfall, in dem ein Prä-post-Vergleich relevante Evidenz liefern kann, um den Effekt von Lanadelumab gegenüber der zVT intraindividuell zu untersuchen. Die Ergebnisse bestätigen konsequent und konsistent einen patientenrelevanten Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der C1-INH-Routineprophylaxe.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass für das aktuelle Bewertungsverfahren für das Orphan Drug Lanadelumab bei fehlender direkt vergleichender RCT die bestverfügbare Evidenz heranzuziehen ist, lässt sich abschließend feststellen, dass der vorgelegte Evidenzkörper ein insgesamt akzeptables Evidenzniveau erreicht, sodass darauf basierend die Ableitung eines Zusatznutzens möglich ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.8, Z. 24	<p>„Der pU gibt an, für die Studie PATCH eine systematische Evidenzrecherche nach relevanten Studien sowie möglichen Confoundern durchgeführt und diese mit der im Modul 4 A dargestellten Informationsbeschaffung für nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen ergänzt zu haben. Diese Informationsbeschaffungen des pU zur Studie PATCH werden nicht in Gänze in Modul 4 A dargestellt. Der pU verweist auf eine Informationsbeschaffung im statistischen Analyseplan (SAP) zur Studie PATCH, die dort aber nicht vollständig dokumentiert ist. Die Informationsbeschaffung für die Studie PATCH einschließlich der Recherche nach relevanten Confoundern ist daher insgesamt nicht nachvollziehbar.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die systematische Literaturrecherche nach adäquater Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung ist vollständig in Modul 4A dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Suche nach RCT mit Lanadelumab: placebokontrollierte HELP-Studie 	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, sondern die nicht randomisierte Studie PATCH und zusätzlich zwei nicht randomisierte Vorher-nachher-Vergleiche.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich: keine geeignete Studie • Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Untersuchungen: PATCH, Hahn, post-hoc HELP • Suche nach weiteren Untersuchungen: HELP-OLE, CHANGE-3, COMPACT-OLE, die je nach Eignung (Vorliegen patientenindividueller Daten) als Datengrundlage für die PATCH herangezogen werden konnten oder ausgeschlossen werden mussten <p>Takeda hat alle Studien der Informationsbeschaffung für jegliche denkbare Studientypen in Modul 4A durchgeführt und in Modul 4A nachvollziehbar vorgelegt.</p> <p>Aufgrund der in diesem Schritt festgestellten nicht vorhandenen Evidenzbasis wurde die PATCH-Studie als Konsequenz konzipiert. Hingegen war eine erneute Informationsbeschaffung nach Evidenz für einen indirekten Vergleich nicht Projektgegenstand der PATCH-Studie. Vielmehr ist die Erstellung der PATCH-Studie das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche, was entsprechend im statistischen Analyseplan (SAP) der PATCH-Studie dokumentiert ist (8).</p> <p>Gemäß Rapid Report A19-43 ist für die Datenanalyse von Studien ohne Randomisierung eine systematische Confounderrecherche unter</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einbeziehung wissenschaftlicher Experten von zentraler Bedeutung (6). In der Studienplanung wurde die systematische Identifikation von Confoundern entsprechend präspezifiziert und im Annex des SAPs vollständig abgebildet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pU stellt eine systematische Evidenzrecherche nach relevanten Studien in Modul 4 A dar. Da auf Basis dieser Informationsbeschaffung die PATCH-Studie prospektiv geplant wurde, finden sich Informationen hierzu nicht in der systematischen Literaturrecherche wieder. Die entsprechende systematische Confounder-Identifikation ist vollständig im statistischen Analyseplan (SAP) zur Studie PATCH dokumentiert.</p>	
S.9, Z. 3	<p>„Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Zwar ist es prinzipiell nachvollziehbar, dass der pU die Studie COMPACT-OLE bei fehlendem Zugriff auf die individuellen Patientendaten nicht in die Analyse einschließt. Es ist jedoch erforderlich, dass er aus der Nichtberücksichtigung dieser relevanten Daten adäquate Konsequenzen zieht. So wäre mindestens eine Einschätzung notwendig, welche Auswirkungen der Ausschluss der Studie COMPACT-OLE auf die Ergebnisse der Studie PATCH hat. Diese legt der pU jedoch nicht vor.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der Studie PATCH handelt es sich um einen retrospektiven Vergleich von individuellen Patientendaten aus drei Studien unter Adjustierung für Confounder mit den Daten der placebokontrollierten RCT HELP sowie der einarmigen Extensionsstudie HELP-OLE und zur Vergleichstherapie Daten</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies ist insbesondere deshalb problematisch, da in der Studie COMPACT-OLE eine möglicherweise besser wirksame, subkutane Darreichungsform von C1-Esterase-Inhibitor untersucht wurde [12].“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Takeda kann dieser Einschätzung des IQWiGs nicht folgen. Wie unter 2.2 vom IQWiG bereits festgestellt wurde, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) als Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor definiert. Dieser Festlegung folgt Takeda und hat für die Fragestellung der Nutzenbewertung relevante Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Hilfe umfangreicher vergleichender Evidenz gegenüber dem Wirkstoff C1-INH präsentiert. Damit erfüllt Takeda die Anforderungen nach § 35a SGB V.</p> <p>Der Argumentation des IQWiG folgend, hat Takeda für einen relevanten Teil der zVT vergleichende Evidenz auf Basis der Daten des Dossiers und dieser Stellungnahme vorgelegt. Für eine separate Betrachtung der subkutanen Darreichungsform des C1-INH liegt keine vergleichende Evidenz vor. Es ist nicht die Anforderung der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, alle verfügbaren Darreichungsformen eines spezifischen Wirkstoffes der zVT mit der vorgelegten vergleichenden Evidenz zu adressieren.</p>	<p>der einarmigen Extensionsstudie CHANGE-3 (C1-Esterase-Inhibitor). Eine weitere als relevant identifizierte Studie (COMPACT-OLE) zieht der pharmazeutische Unternehmer nicht heran, da kein Zugriff auf die individuellen Patientendaten bestand.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In seiner Bewertung zum Zusatznutzen von Lanadelumab hat das IQWiG hier dennoch deutlich gemacht, dass potentielle therapierelevante Unterschiede der verschiedenen Darreichungsformen von C1-INH zu berücksichtigen sind. Referenziert wird hierbei auf die europäische Zulassungsbehörde EMA, die medizinisch relevante Unterschiede der beiden Darreichungsformen von C1-INH feststellt. Ungeachtet dessen ist festzuhalten, dass HAE-Patienten im Anwendungsgebiet von Lanadelumab mit einer isolierten Darreichungsform von C1-INH nicht ausreichend versorgt sind.</p> <p>Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass HAE-Patienten, für die eine Langzeitprophylaxe der wiederkehrenden HAE-Attacken angezeigt ist, vor Inverkehrbringen von Lanadelumab mit nur der Option der Prophylaxe mit C1-INH wesentlich unterversorgt waren, und dass Lanadelumab einen reellen patientenrelevanten und klinisch relevanten therapeutischen Bedarf deckt. Auch der mit der Zulassung als Orphan Drug seitens der EMA festgestellte therapierelevante Zusatznutzen besteht gegenüber beiden Darreichungsformen (3).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Vorgehen des pU ist sachgerecht und erlaubt die Bewertung über das Vorliegen eines Zusatznutzens. Takeda präsentiert die verfügbaren vergleichenden klinischen Daten zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der C1-INH-Prophylaxe.	
S. 11, Z. 19	<p>„Das Vorgehen des pU zur Identifikation von Confoundern orientiert sich an den Vorgaben des Rapid Reports A19-43, jedoch ist das Vorgehen zur Informationsbeschaffung, wie oben beschrieben, nicht ausreichend dokumentiert und daher nicht nachvollziehbar.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>A. Dieser Einschätzung des IQWiGs kann Takeda nicht folgen. Gemäß Rapid Report A19-43, wurde im Rahmen des statistischen Analyseplan der PATCH-Studie die systematische Identifikation relevanter Confounder und ihrer Validierung mit Hilfe klinischer Experten sowie das Vorgehen der Confounder-Adjustierung präspezifiziert. Im Annex in Kapitel 9 des SAP ist die systematische Recherche nach relevanten Confoundern und der Validierungsprozess vollständig und</p>	Aufgrund einer ausgeprägten Strukturungleichheit der Patientenpopulation, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen wird, ist die Studie PATCH jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>transparent auf mehr als 40 Seiten dokumentiert. Takeda referenziert nachfolgend auf das Inhaltsverzeichnis des SAP (8).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Vorgehen des pU zur Identifikation von Confoundern orientiert sich an den Vorgaben des Rapid Reports A19-43. Das entsprechende Vorgehen zur Informationsbeschaffung wurde ausführlich und ausreichend dokumentiert und ist daher nachvollziehbar.</p>	
S. 11, Z. 29	<p>„Aus den fehlenden Daten zu diesen als relevant identifizierten Confoundern zieht der pU keine Konsequenzen. Dies ist nicht sachgerecht, da somit nicht adressiert wird, welchen möglichen Einfluss die fehlenden Angaben zu relevanten Confoundern auf die Ergebnissicherheit und die beobachteten Effekte der Studie PATCH haben. Es fehlt zum Beispiel eine Abschätzung, wie sich eine fehlende Adjustierung für potenziell relevante Confounder auf die Effektschätzung einzelner Endpunkte auswirken könnte und bei welchem Ausmaß eines beobachteten Effekts noch eine hinreichend sichere Aussage, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, möglich ist.“</p> <p>Anmerkung:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Aufgrund einer ausgeprägten Strukturungleichheit der Patientenpopulation, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen wird, ist die Studie PATCH jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dieser Kritikpunkt des IQWiG wird mit Hilfe einer Confounder-Interaktionsanalyse im Rahmen des eingereichten Addendums zur PATCH-Studie adressiert (7). Mit Berücksichtigung der aktualisierten Datenlage zu relevanten Confoundern ist für die vorliegende Fragestellung der Nutzenbewertung von Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH insgesamt festzustellen, dass mittels systematischer Confounderidentifikation unter Partizipation von Fach-Experten 13 als klinisch relevant identifiziert wurden. Alle vier klinisch als sehr wichtig eingestufte Confounder konnten in den Vergleich einbezogen werden, während sechs klinisch weniger oder nicht quantifizierbar wichtige Confounder nicht in der PATCH-Studie abgebildet werden konnten. Wiederum fünf dieser Confounder zeichnen sich nach Einschätzung klinischer Experten durch wichtige Interaktionen mit adjustierten Confoundern aus, die in die PATCH-Studie einbezogen werden konnten. Lediglich ein klinisch weniger wichtiger Confounder (Baseline-C1-Inhibitor-Funktionsaktivität) ist nicht durch direkte oder indirekte Interaktionen mit einem der Confounder gekennzeichnet, die in der PATCH-Studie vollständig berücksichtigt werden konnten. Dieser Confounder wurde klinisch als weniger wichtig beurteilt, insbesondere weil keine Korrelation zur HAE-Anfallsrate nachgewiesen werden konnte und es keine Hinweise darauf gibt, dass der Erfolg der</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>prophylaktischen Therapie beeinflusst wird. Die Baseline-C1-Inhibitor-Funktionsaktivität ist ein wichtiger Laborparameter mit Relevanz für die Differentialdiagnostik von HAE. Da HAE-Typ I und Typ II gleichermaßen durch eine gewisse C1-INH-Restaktivität unter einem bestimmten Schwellenwert charakterisiert sind und dieser Wert für die Wahl der Therapie keine Konsequenz besitzt (9-11), wird das Biasrisiko dieses unkontrollierten Confounders als gering eingeschätzt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die in den verwendeten Datenquellen nicht vollständig erhobenen Confounder reicht der pU eine Confounder-Interaktionsanalyse nach, um relevante Wechselwirkungen der systematischen Störfaktoren untereinander aufzuzeigen. Neben den sieben vollständig vorliegenden relevanten Confoundern, konnte bei fünf von sechs nicht vollständig erfassten Ausprägungen eine Korrelation mit vollständig erhobenen Confoundern demonstriert werden. Keine Interaktionen konnten für die Ausprägung Baseline C1-Esterase-Inhibitor Aktivität festgestellt werden, was zu einer potentiellen Alteration der Ergebnissicherheit und der beobachteten Effekte der Studie PATCH führen könnte. Da der Confounder klinisch als weniger wichtig beurteilt wurde, ist die Auswirkung der fehlenden Adjustierung auf die Effektschätzung</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einzelner Endpunkte und das Ausmaß eines beobachteten Effekts als weniger kritisch zu bewerten, so dass eine Aussage zum Zusatznutzen möglich ist.</p>	
S. 12, Z. 16	<p>„Der pU schätzt die Überlappung der Propensity Score Verteilung und die erreichte Balanciertheit der feinen Stratifikationsgewichte daher zwar richtigerweise als nicht ausreichend ein und verwirft die Adjustierung mittels Propensity Scores. Allerdings nimmt er stattdessen eine Adjustierung mittels Regressionsanalyse (generalisiertes lineares Modell) vor. Die geringe Überlappung der Propensity Scores in Abbildung 1 zeigt jedoch, dass innerhalb der Studie PATCH völlig unterschiedliche Patientenpopulationen miteinander verglichen wurden und der vom pU herangezogene Datensatz daher unabhängig von der gewählten Methode für die Confounder-Adjustierung nicht für einen sinnvollen Vergleich von Lanadelumab und C1-Esterase-Inhibitor geeignet ist. Entsprechend kann auch die Strukturungleichheit mittels Confounder-Adjustierung nicht sinnvoll ausgeglichen werden. Auch die von ihm nach dem Scheitern der Adjustierung mittels Propensity Scores alternativ durchgeführte Adjustierung mittels eines Regressionsmodells</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Aufgrund einer ausgeprägten Strukturungleichheit der Patientenpopulation, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen wird, ist die Studie PATCH jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beseitigt die ausgeprägten Strukturunterschiede der eingeschlossenen Patientenpopulationen nicht.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Takeda stimmt mit dem IQWiG dahingehend überein, dass die primär geplante Adjustierung mittels Propensity Score Gewichtung aufgrund der geringen Überlappung der Propensity Scores beider Populationen nicht sachgerecht gewesen wäre. Für eine derartige Situation sind alternative methodische Ansätze zur Adjustierung für Confounder angezeigt, da diese in gewissen Konstellationen in der Lage sind, eine Adjustierung zu vollziehen, die mit der Propensity Score Gewichtung nicht möglich ist. Eine solche Situation liegt für die PATCH-Studie vor, da der Confounder der vorangegangene Routineprophylaxe des HAE bedeutend mit der zu untersuchenden Therapie korreliert. Unter Berücksichtigung des Rapid Report A19-43 wurde eine Regressionsanalyse zur Confounder-Adjustierung gewählt (6). Dieser gewählte Ansatz konditionaler Modelle erlaubt die Integration eines entsprechenden Interaktionsterms. Wie im Rapid Report A19-43 beschrieben, ist dadurch eine Adjustierung möglich, die Propensity Scores als Methode zur Berücksichtigung von Confoundern nicht leisten können. Dass das IQWiG im Rapid Report A19-43 jedoch explizit eine</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>direkte Adjustierung für Confounder mittels multipler Regressionsanalyse vorschlägt, falls die Strukturungleichheit zwischen den untersuchten Studienpopulationen zu groß ist, zeigt, dass das Herstellen von Strukturgleichheit nicht das Ziel einer Adjustierung mittels eines Regressionsmodells sein kann. Somit kann eine vorliegende Strukturungleichheit auch kein Ablehnungsgrund in diesem Verfahren sein. Darüber hinaus konnten keine allgemein etablierten Richtlinien oder Empfehlungen anhand orientierender Literaturrecherche identifiziert werden, die eine Regressionsanalyse als Alternative zur Propensity Score Gewichtung ausschließt, wenn diese Methode nicht zu ausgeglichenen Patientenpopulationen geführt hat. Vor diesem Hintergrund sieht Takeda die im Dossier verwendete und in dieser Stellungnahme erweiterte Methodik als adäquat und konform zum Rapid Report A19-43 an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Ausweichen des pU auf eine Adjustierung mittels eines Regressionsmodells, um für die strukturelle Ungleichheit der Populationen im Lanadelumab-Arm und im C1-Esterase-Inhibitor-Arm der Studie PATCH zu adjustieren stellt eine sachgerechte Umsetzung</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Vorgaben des Rapid Reports A19-43 zur Adjustierung für Confounder dar.	
S 13, Z. 11	<p>„Der pU führt die Auswertung aller Endpunkte der Studie PATCH zum Zeitpunkt 26 Wochen durch. In den für die Studie PATCH verwendeten Datenquellen HELP-OLE und CHANGE-3 liegen jedoch Behandlungs- und Beobachtungszeiträume von bis zu 2,6 Jahren vor. Eine hinreichende inhaltliche Begründung für die Auswahl des Auswertungszeitpunkts 26 Wochen legt der pU nicht vor.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Es ist korrekt, dass alle Endpunkte der Studie PATCH zum Zeitpunkt 26 Wochen ausgewertet worden. Der gewählte Auswertungszeitpunkt erfüllt die Kriterien an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen des G-BA.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der gewählte Auswertungszeitpunkt nach 26 Wochen erfüllt die Kriterien an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen wie dem HAE.	
S 13, Z. 21	<p>„Zum Zeitpunkt der Erstellung des SAP zur Studie PATCH waren alle Studien, die der pU als Datenquelle für die Studie PATCH heranzieht, bereits abgeschlossen. Es kann daher nicht sichergestellt werden, dass die Erstellung des SAP für die Studie PATCH ohne Kenntnis der Daten erfolgt ist. Davon ist insbesondere auch deshalb nicht auszugehen, da im SAP bereits deskriptive Darstellungen sowie Berechnungen auf Basis der finalen Studienpopulationsgröße erfolgt sind.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Es ist richtig, dass die PATCH-Studie auf patientenindividuellen Studiendaten aufbaut, die zum Zeitpunkt der Studienplanung bereits erhoben worden sind. Daraus folgt, dass die jeweils publizierten Studienergebnisse von HELP, HELP-OLE und CHANGE-3 einschließlich deskriptiver Darstellungen, zugänglich waren. Hieraus lässt sich aber nicht der Vorwurf ableiten, dass der statistische Analyseplan (SAP) nicht</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>prospektiv erstellt worden sei. Unmittelbar aus dem Signierungsprozess des SAP und dem Übermittlungsprotokoll der patientenindividuellen Studiendaten wird ersichtlich, dass der SAP prospektiv ohne Kenntnis der patientenindividuellen Daten erstellt wurde:</p> <ul style="list-style-type: none">• Der SAP (8)<ul style="list-style-type: none">○ wurde am 22.09.2020 und 28.09.2020 durch den Verfasser des Studienberichts (IGES Institut GmbH),○ am 22.09.2020 durch den Sponsor (Takeda)○ sowie am 28.09.2020 und 06.10.2020 durch die klinischen Experten unterzeichnet.• Die patientenindividuellen Daten wurden, wie aus dem Datenübermittlungsprotokoll zu ersehen ist, am 07.10.2020 an das IGES übermittelt (16). <p>Es ist somit festzustellen, dass der SAP prospektiv ohne Kenntnis der patientenindividuellen Daten konzipiert wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der PATCH-Studie handelt es sich um einen prospektiv geplanten, nicht randomisierten, Confounder-adjustierten Vergleich der</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-Esterase-Inhibitor.	
S. 14, Z. 26	<p>„In beiden vom pU vorgelegten Vorher-nachher-Vergleichen wurden keine Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berichtet. Somit ist keine Abwägung zum Zusatznutzen möglich.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für die prospektive Beobachtungsstudie von Hahn et al. 2020 wurden keine unerwünschten Ereignisse dokumentiert bis auf leichte lokale Injektionsreaktionen (17).</p> <p>Die Nebenwirkungen der Lanadelumab-Behandlung wurden innerhalb der pivotalen RCT HELP gegenüber Placebo erfasst, was als Überschätzung des Lanadelumab-Sicherheitsrisikos anzusehen ist, wenn es um die vergleichende Beurteilung gegenüber einer aktiven Therapie mit C1-INH geht. Da das Sicherheitsprofil von Lanadelumab im Vergleich</p>	<p>Als Vorher-nachher-Vergleiche wurden die prospektive Beobachtungsstudie von Hahn 2020 sowie eine retrospektive Post hoc Auswertung der placebokontrollierten RCT HELP, in denen Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die bereits vor Beginn der Studie eine Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor erhalten hatten, vorgelegt.</p> <p>In der Studie von Hahn 2020 wurden nach 6 Monaten Therapie mit Lanadelumab die monatliche Anzahl an HAE-Attacken und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Zeitraum der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss verglichen.</p> <p>In der RCT HELP wurde die monatliche Anzahl an HAE-Attacken unter Lanadelumab während der randomisierten Behandlungsphase mit der bei Studieneinschluss dokumentierten vorherigen Anzahl an HAE-Attacken unter C1-Esterase-Inhibitor außerhalb der Studie verglichen. Dies führt</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu Placebo im ersten Verfahren jedoch als unproblematisch eingeschätzt wurde, folgt dies auch für den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Dies wäre nur dann nicht der Fall, wenn man der zVT einen protektiven Effekt in Bezug auf unerwünschte Ereignisse attestieren würde. Somit sieht Takeda diesen Ablehnungsgrund als nicht sachgerecht an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Abwägung zum Zusatznutzen in der Kategorie Nebenwirkungen wird die Datenbasis der pivotalen RCT HELP und folglich die Schadensbeurteilung des ersten Verfahrens 2019 herangezogen. Zwischen den Behandlungsrmen mit Lanadelumab und Placebo wurde kein statistisch signifikanter Unterschied und folglich kein erhöhter Schaden durch die Lanadelumab-Behandlung festgestellt.</p>	<p>dazu, dass die Behandlungssituationen in der Post hoc Auswertung der RCT HELP zwischen Vorher und Nachher nicht hinreichend vergleichbar sind, da die Vergleichstherapie unter unkontrollierten Bedingungen, die Behandlung mit Lanadelumab jedoch unter kontrollierten Studienbedingungen stattfand.</p> <p>Darüber hinaus wurden in beiden Vergleichen keine Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berichtet. Die Vorher-nachher-Vergleiche sind aufgrund dieser Limitationen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14, Z. 29	<p>„2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAEs. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Takeda kann der Einschätzung des IQWiG zum Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAEs nicht folgen. Zum Zwecke der Nutzenbewertung von Lanadelumab gegenüber der zVT verweist Takeda auf die erforderliche Berücksichtigung des gesamten Evidenzkörpers. Insbesondere für den patientenrelevanten Endpunkt Anzahl der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken konnten studienübergreifend ausschließlich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH beobachtet werden. Da sich die Krankheitslast der HAE-Anfälle sowohl aus deren Häufigkeit als auch der Schwere und der Lokalisation zusammensetzt,</p>	<p>Für dieses Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer die nicht randomisierte Studie PATCH und zwei nicht randomisierte Vorher-nachher-Vergleiche vor.</p> <p>Bei der Studie PATCH handelt es sich um einen retrospektiven Vergleich von individuellen Patientendaten aus drei Studien (RCT HELP, einarmige Extensionsstudie HELP-OLE, einarmige Extensionsstudie CHANGE-3). Aufgrund einer ausgeprägte Strukturungleichheit der Patientenpopulation, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen wird, ist die Studie PATCH jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Die Vorher-nachher-Vergleiche sind aufgrund verschiedener Limitationen ebenfalls nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.</p> <p>In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lanadelumab treffen. Ein Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden in der PATCH-Studie die Analysen zu den patientenrelevanten Endpunkten Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken, die eine Akuttherapie erforderten und Anzahl laryngealer Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken untersucht. Für die Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken, die eine Akuttherapie erforderten, zeigen sich durchgehend in allen Sensitivitätsanalysen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Lanadelumab. Ausschließlich positive Effekte zugunsten Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH konnten auch für die Anzahl laryngealer Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken gemessen werden, bis auf für eine von vier Analysen statistisch signifikant. Insgesamt ergeben auf Studienebene der PATCH-Studie sämtliche Sensitivitätsanalysen für alle Endpunkte im Zusammenhang mit HAE-Attacken gleichgerichtete, konsistente Effekte, die einen Vorteil von Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH zeigen. Für methodisch präzise durchgeführte nicht randomisierte Studien kann das Vertrauen in die Qualität der Evidenz heraufgestuft werden (12). Da die festgestellten Effekte ausreichend groß sind, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung innerhalb der Studie gezeigt werden konnte und die Ergebnisse aller relevanten adjustierten Confounder plausibel sind, wird eine Heraufstufung der Qualität der Evidenz ermöglicht. Insgesamt wurde unter Anwendung des ROBINS-I-Instrumentes das Bias-Risiko der PATCH-Studie für alle relevanten Domänen als moderat bewertet.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Speziell die Effektrichtung und -größe sowie die Ergebnis-sicherheit des Endpunktes „Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken“ werden durch die zusätzlichen Analysen der 2 Prä-post-Vergleiche gestützt. Dies deutet darauf hin, dass das Ergebnis für diesen Endpunkt trotz des jeweiligen Risikos einer Verzerrung robust ist. In der Gesamtbeurteilung ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pU legt in seinem Dossier die nicht randomisierte Studie PATCH sowie 2 nicht randomisierte Vorher-nachher-Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab vor. In Anbetracht der kumulierten studienübergreifenden Gesamtevidenz ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14, Z. 35	<p>„2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.</p> <p>Tabelle 5: Lanadelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der patientenrelevante und klinische Zusatznutzen der Behandlung mit Lanadelumab gegenüber der Prophylaxe mit C1-INH ist in der Routineversorgung sowohl durch Patienten in Bezug auf die Krankheitskontrolle und gesundheitsbezogene Lebensqualität direkt spürbar als auch mittels prospektiver Beobachtungsstudien in zwei großen deutschen HAE-Zentren messbar (5).</p>	<p><u>Gesamtbewertung / Fazit</u></p> <p>In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Studien keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die mit dem Dossier vorgelegte vergleichende Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab im Vergleich zur zVT bietet die bestverfügbare Evidenz, die aus Sicht von Takeda geeignet ist, die in der Versorgung beobachteten Effekte und den beträchtlichen Zusatznutzen von Lanadelumab abzubilden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens studienübergreifend auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert (18). Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der kumulierten Studienergebnisse der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.</p> <p>2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene</p> <p>Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene studienübergreifend eingeschätzt (siehe Tabelle XX).</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen</p> <p>2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen</p> <p>Auch unter hohen Qualitätsanforderungen (für Daten, Auswertung und Berichterstattung) kann im Regelfall aus vergleichenden Studien ohne Randomisierung nicht mehr als ein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich studienübergreifend für Lanadelumab im Vergleich zur Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor konsistent positive Effekte unterschiedlichen Ausmaßes allesamt mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Diese betreffen sowohl die Endpunkte zu Morbidität als auch den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Wegen der inhärenten Unsicherheit der Ergebnisse aus vergleichenden Studien ohne Randomisierung wird die Ergebnissicherheit des in seinem Ausmaß beträchtlichen Zusatznutzens aufgrund potenziell unbekannter Confounder und der Evidenzgenerierung aus prospektiv erhobenen patientenindividuellen Studiendaten als Anhaltspunkt eingestuft.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23, Tab. 9	<p>„4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr</p> <p>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</p> <p>eine Routineprophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor^b“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sowie die entsprechenden Kosten sind in der Tabelle 9 des IQWiG-Berichts nicht sachgerecht dargestellt, da sich das IQWiG auf die Darstellung der Kosten des seines Erachtens „wirtschaftlichsten Präparats“ beschränkt. In der Kostendarstellung sind jedoch aufgrund der Unterschiedlichkeit der verfügbaren Fertigarzneimittel die intravenöse (i. v.) und die subkutane (s. c.) Darreichungsform zu berücksichtigen (19, 20). Beide sind gleichermaßen wirtschaftlich.</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2021).</p> <p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der C1-Esterase-Inhibitoren sind Arzneimittel mit unterschiedlichen Dosierungsangaben und Applikationsarten (i.v. und s.c.) verfügbar. Für die Kostenberechnung wird die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie bereits im eingereichten Dossier seitens Takeda festgestellt, handelt es sich bei den verfügbaren Fertigarzneimitteln um nicht gegeneinander austauschbare Therapieformen mit diesem die zVT widerspiegelnden Wirkstoff C1-INH. Von einer unterschiedlichen Zweckmäßigkeit und damit Wirtschaftlichkeit der intravenösen und der subkutanen C1-INH-Prophylaxe ist demzufolge auszugehen:</p> <p>In der mündlichen Anhörung des ersten Bewertungsverfahrens vom 11. Juni 2019 sagte bereits Herr Prof. Dr. Magerl aus, dass die Selbstanwendung der intravenösen Prophylaxe zweimal wöchentlich eine Herausforderung für die Patienten darstellt, die je nach Geschicklichkeit und Venenstatus zwar früher oder später von den Patienten erlernt werden kann, aber von kaum einem Patienten gerne durchgeführt wurde (21). Für Patienten, für die eine Langzeitprophylaxe mit C1-INH angezeigt ist, für die die intravenöse Selbstbehandlung mit C1-INH aus patientenindividuellen und/oder medizinischen Gründen jedoch nicht zweckmäßig ist, steht mit der subkutanen Darreichungsform eine therapeutische Alternative im Rahmen der benannten zVT zur Verfügung, die zweckmäßig und wirtschaftlich eingesetzt werden kann.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es können folglich nicht alle HAE-Patienten, die für eine Lanadelumab-Therapie in Frage kommen, mit einer einzelnen Darreichungsform der C1-INH ausreichend versorgt werden.</p> <p>Auch die europäische Zulassungsbehörde EMA geht - im Rahmen der Feststellung über den Beibehalt des Orphan Drug Status bei Zulassung von Lanadelumab – bei der Beurteilung des therapielevanten Zusatznutzens separat auf C1-INH i. v. und C1-INH s. c. ein.</p> <p>Dass beide Darreichungsformen nicht gleichermaßen zweckmäßig sind, ergibt sich ebenso aus der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit. Die Bioverfügbarkeit ist ein relevanter Aspekt bei der Frage, ob Arzneimittel miteinander vergleichbar sind. So berücksichtigt die G-BA Verfahrensordnung beispielsweise im Rahmen der Feststellung zu den Gemeinsamkeiten desselben Wirkstoffs eine für die Therapie bedeutsame unterschiedliche Bioverfügbarkeit als Ausschlusskriterium (22). Von einer unterschiedlichen, für die Therapie bedeutsamen Bioverfügbarkeit ist auszugehen, die wenn es zur Behandlung von HAE-Patienten kommt, eine gleichwertige Substitution der i. v.- durch die s. c.-Darreichungsform der C1-INH-Therapie und entgegengesetzt nicht möglich macht. Die Fertigarzneimittel Cinryze 500 I.E.[®] und Berinert 2000/3000[®] sind folglich nicht gegeneinander austauschbar und auch nicht gleichermaßen zweckmäßig.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vielmehr würde es gegen das Wirtschaftlichkeitsgebot verstoßen, sollte eine Therapie gewählt werden, obwohl eine geeignetere Therapie zur Verfügung steht (23). Dabei kommt ein Kostenvergleich ohnehin nur in Betracht, wenn es sich um medizinisch gleichwertige Alternativen handelt, was – wie beschrieben – hier nicht der Fall ist (24).</p> <p>Die selektierte Darstellung des intravenösen C1-INH Cinryze 500 I.E.[®] und der Verweis mittels Fußnote auf das „wirtschaftlichste Präparat“ ist in diesem Fall unsachgemäß. Aufgrund der maßgeblichen therapielevanten Unterschiede und weil nicht alle HAE-Patienten im Anwendungsgebiet von Lanadelumab lediglich mit dem einen oder anderem Präparat adäquat und ausreichend versorgt werden können, sind beide Fertigarzneimittel mit C1-INH als im jeweiligen Therapiekontext wirtschaftlich anzusehen und darzustellen.</p> <p>Ein Verweis auf die Wirtschaftlichkeit des einen Fertigarzneimittels ist auch vor dem Hintergrund der festgelegten DDD (definierte Tagesdosis, defined daily dose) für C1-INH nicht plausibel (25). Der jährlich aktualisierte Katalog „Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben für den deutschen Arzneimittelmarkt“</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>informiert gemäß § 73 Abs. 8 SGB V über eine zweckmäßige, sichere und wirtschaftliche Arzneitherapie in Deutschland.</p> <p>Die ausgewiesene DDD basiert dabei auf der Menge eines Wirkstoffes bzw. eines Arzneimittels, die typischerweise über die Hauptindikation bei Erwachsenen pro Tag verabreicht wird (26). Für den Wirkstoff C1-INH wurde die DDD auf von 1400 I.E. festgesetzt (25). Diese DDD-Festlegung offenbart, dass in der wirtschaftlichen, zweckmäßigen Versorgung die subkutane C1-INH-Prophylaxe zu berücksichtigen ist, da eine Tagesdosis von 1400 I.E. unter Berücksichtigung der empfohlenen Dosierung laut Fachinformation nur bei Zugrundelegung der subkutanen Dosierung von 60 mg/kg Körpergewicht zweimal wöchentlich (Berinert 2000/3000®) resultieren kann, jedoch nicht bei alleiniger Zugrundelegung der intravenösen Anfangsdosierung von 1000 I.E. alle 3-4 Tage (Cinryze 500 I.E.®), wie vom IQWiG dargestellt.</p> <p>Es ist zusammenfassend festzuhalten, dass sowohl die i. v. als auch die s. c. Darreichungsform wirtschaftlich ist, beide jedoch nicht für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Lanadelumab gleichermaßen zweckmäßig sind.</p> <p>Beide Darreichungsformen des C1-INH sind folglich in der Kostendarstellung zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	Vorgeschlagene Änderung: <i>Implementierung der Arzneimittelkosten in € der subkutanen Darreichungsform der Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor mittels folgender Tabelle:</i> Tabelle XX: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr													
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 842 546 1023">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="546 842 936 1023">Dosierung laut Fachinformation</th> <th data-bbox="936 842 1227 1023">Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="309 1023 1227 1082">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 1082 546 1177">Lanadelumab (Takhzyro®)</td> <td data-bbox="546 1082 936 1177">300 mg alle 2-4 Wochen, kontinuierlich</td> <td data-bbox="936 1082 1227 1177">191.757,54 - 384.990,14</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="309 1177 1227 1230">Zweckmäßige Vergleichstherapie</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Dosierung laut Fachinformation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Zu bewertendes Arzneimittel			Lanadelumab (Takhzyro®)	300 mg alle 2-4 Wochen, kontinuierlich	191.757,54 - 384.990,14	Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bezeichnung der Therapie	Dosierung laut Fachinformation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro												
Zu bewertendes Arzneimittel														
Lanadelumab (Takhzyro®)	300 mg alle 2-4 Wochen, kontinuierlich	191.757,54 - 384.990,14												
Zweckmäßige Vergleichstherapie														

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	C1-INH intravenös (Cinryze 500 I.E.®) ^a	Empfohlene Anfangsdosierung: 1.000 I.E. alle 3 bis 4 Tage	159.607,92 - 212.752,29	
	C1-INH subkutan (Berinert 2000/3000®) ^b	60 I.E./kg Körpergewicht zweimal in der Woche (alle 3-4 Tage); kontinuierlich	421.418,05 - 702.460,13	
	<p>^a das Dosierungsintervall ist ggf. an das individuelle Ansprechen anzupassen</p> <p>^b Vor dem Hintergrund der zugelassenen Berinert 2000/3000®-Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht (60 I.E./kg Körpergewicht) ergibt sich die abgebildete Spanne unter Anwendung des jeweiligen durchschnittlichen Körpergewichts je Altersgruppe gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes (aktueller Stand 2017, zuletzt abgerufen am 12.03.2021): Für ein 12-jähriges Kind beträgt dies 47,1 kg, für einen 17-jährigen Jugendlichen 67 kg und für einen Erwachsenen 77 kg.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis des Dossiers erläutert.</p>			

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Lanadelumab (hereditäres Angioödem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung 2021;A21-63.
2. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation TAKHZYRO® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand Juli 2020]. 2020.
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report Takhzyro. 2018;EU/3/15/1551 (EMA/OD/075/15).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Beratungsanforderung. 2018;2017-B-279.
5. Buttgerit T, Vera C, Weller K, Gutsche A, Grekowitz EM, Aykanat S, et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021.
6. IQWiG. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report. 2020;A19-43.
7. IGES Institut. PATCH Study Report Amendment 1. 2021.
8. IGES Institut. Statistical Analysis Plan (SAP). 2020.
9. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo Journal International.* 2019;28(1):16-29.
10. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hebert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:72.
11. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organization Journal.* 2018;11.
12. Kien C, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Flamm M, Langer G, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2013;107(3):249-55.
13. Xcenda. Lanadelumab Evidence Assessment – Summary Report. 2021.
14. Morche J, Freitag S, Hoffmann F, Rissling O, Langer G, Nussbaumer-Streit B, et al. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2020;150-152:124-33.
15. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919.
16. Takeda. Datenübermittlungsprotokoll. 2020.

17. Hahn J, Trainotti S, Wigand MC, Schuler PJ, Hoffmann TK, Greve J. Prospective Analysis in Patients With HAE Under Prophylaxis With Lanadelumab: A Real-life Experience. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(10):978-83.
18. IQWiG. Allgemeine Methoden. 2020;6.0.
19. Shire Services BVBA. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: Oktober 2020]. 2020.
20. CSL Behring GmbH. Fachinformation Berinert 2000/3000® [Stand: Oktober 2020]. 2020.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Lanadelumab (hereditäres Angioödem) – Mündliche Anhörung, Wortprotokoll. 2019;D-420.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. 2021.
23. Bundessozialgericht (1. Senat). Urteil vom 08.10.2019 - B 1 KR 4/19 R. 2019.
24. Bundessozialgericht (6. Senat). Urteil vom 31.05.2006 - B 6 KA 13/05 R. 2006.
25. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. 2021.
26. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. DDD (Tagesdosen). 2021.

5.2 Stellungnahme des Universitätsklinikums Frankfurt (Dr. Emel Aygören-Pürsün)

Datum	06.09.2021
Stellungnahme zu	Lanadelumab/ Takhzyro
Stellungnahme von	Dr. Emel Aygören-Pürsün Universitätsklinikum Frankfurt Klinik für Kinder-und Jugendheilkunde Theodor-Stern-Kai 7 60596 Frankfurt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Uniklinik Frankfurt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergänzend zu unserer initialen Stellungnahme vom 23.05.2019 sollen an dieser Stelle aktuelle eigene klinische Erfahrungen bei Patienten mit HAE-C1-INH, die eine Langzeitprophylaxe sowohl mit i.v. C1INH als auch mit s.c. Lanadelumab erhielten, dargestellt werden.</p> <p>Innerhalb unseres HAE- Patientenkollektivs wurde eine Reihe von Patienten mit HAE-C1-INH von einer intravenösen C1INH Prophylaxe auf Lanadelumab eingestellt, darunter auch ein Patient aus der HELP-OLE Studie. Insgesamt 10 dieser Patienten erhielten bislang Lanadelumab über mindestens 6 Monate. Die Prophylaxe mit Lanadelumab besteht bei diesen Patienten im Median seit 8,5 Monaten (Range 6 bis 52 Monate). Das Verabreichungsintervall für Lanadelumab 300 mg s.c. lag zuletzt im Median bei 20 Tagen (Range 14-30 Tage).</p> <p>Es zeigte sich, dass bei der vorangegangenen C1-INH Prophylaxe die für die Langzeitprophylaxe empfohlene Dosierung von 1000 E i.v. alle 3-4 Tage nur bei 4 von 10 dieser Patienten eingehalten werden konnte. Bei 6 Patienten wurden häufigere Prophylaxedosierungen angewendet: ein Patient führte die i.v. C1INH-Prophylaxe alle 2-3 Tage durch, bei 5 Patienten lag das letzte Dosierungsintervall bei alle 2 Tage.</p> <p>Dennoch wurden relevante Durchbruchsattacken dokumentiert. Während der C1-INH i.v. - Prophylaxe lag die Attackenrate bei allen 10 Patienten im Median bei 1,75 Attacken/Monat (Range 0,5 bis 5 Attacken/Monat), im Mittel bei 2,35 Attacken/Monat. Demgegenüber</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Lanadelumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Takhzyro (Wirkstoff Lanadelumab) wurde als Orphan Drug zugelassen und wird angewendet bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor bestimmt.</p> <p>Für dieses Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer die nicht randomisierte Studie PATCH und zwei nicht randomisierte Vorher-nachher-Vergleiche vor.</p> <p>Bei der Studie PATCH handelt es sich um einen retrospektiven Vergleich von individuellen Patientendaten aus drei Studien (RCT HELP, einarmige Extensionsstudie HELP-OLE, einarmige Extensionsstudie CHANGE-3). Aufgrund einer ausgeprägten Strukturungleichheit der Patientenpopulation, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen wird, ist die Studie PATCH jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Die Vorher-nachher-Vergleiche sind aufgrund verschiedener Limitationen ebenfalls nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.</p>

Stellungnehmer: Uniklinik Frankfurt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>waren 9 der 10 Patienten unter Lanadelumab attackenfrei, bei einem Patienten wurden 0.2 Attacken/Monat dokumentiert.</p> <p>Unter der Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab lagen die Angioedema Control Test (AECT) Scores weitgehend im Bereich der guten bis sehr guten Krankheitskontrolle: Der mediane Score betrug 14,5/ 16 bei einem Range von 12 bis 16 von 16 möglichen Punkten.</p> <p>Hinzu kommen die deutlichen Erleichterungen der Therapiedurchführung mittels einer Subkutananwendung von Lanadelumab gegenüber einer intravenösen Injektion von C1INH, zumal im Vergleich der unterschiedlichen erforderlichen zeitlichen Abstände. Es zeigte sich hier eine hohe Patientenzufriedenheit.</p> <p>Sicherheitssignale zeigten sich bei den dargestellten Patienten mit beiden Therapiemodalitäten nicht.</p> <p>Die Erfahrungen des HAE-Zentrums an der Universitätsklinik Frankfurt zeigen eine höhere Effektivität von Lanadelumab in der Langzeitprophylaxe von HAE-Attacken im Vergleich zur intravenösen C1INH-Prophylaxe.</p>	<p>In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lanadelumab treffen. Ein Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Uniklinik Frankfurt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	N.A.	
	N.A.	

Literaturverzeichnis

N.A.

5.3 Stellungnahme des Hämophilie Zentrums Rhein Main (HZRM), Dr. Inmaculada Martinez-Saguer

Datum	30. August 2021
Stellungnahme zu	Lanadelumab (Takhzyro®)
Stellungnahme von	Hämophilie Zentrum Rhein Main (HZRM)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: HRZM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Hämophilie Zentrum Rhein Main wurde Oktober 2012 gegründet und behandelt Patienten mit seltenen Gerinnungsstörungen: Hämophilie, von Willebrand-Syndrom, Faktorenmängel, Thrombophilie, angeborene und erworbene Immundefekte und Patienten mit angeborenen oder erworbenen hereditären Angioödem. Zurzeit werden an unserem Zentrum ca. 485 Patienten aus ganz Deutschland mit erworbenen oder angeborenen hereditären Angioödem behandelt. An unserem Zentrum werden internationale und nationale Studien zu allen oben genannten Krankheitsbildern durchgeführt.</p> <p>Bisher habe ich über 5,5 Jahre Erfahrung mit Lanadelumab sammeln können bei Patienten mit hereditären Angioödem. An unserem Zentrum werden Zurzeit von den 485 Patienten mit hereditären Angioödem 60 Patienten mit Lanadelumab behandelt.</p> <p>Mit Bezug auf den IQWiG-Bericht zu Lanadelumab vom 16.08.2021 möchte ich hiermit anmerken, dass die darin getroffenen Rückschlüsse, ein Zusatznutzen der Lanadelumab-Prophylaxe gegenüber C1-Esterase-Inhibitor sei nicht belegt, sich nicht mit meinen Erfahrungen aus der klinischen Versorgung der betroffenen Patienten in Deckung bringen lassen.</p> <p>Für weitere Ausführungen stehe ich gern im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Verfügung.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Lanadelumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Takhzyro (Wirkstoff Lanadelumab) wurde als Orphan Drug zugelassen und wird angewendet bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor bestimmt.</p> <p>Für dieses Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer die nicht randomisierte Studie PATCH und zwei nicht randomisierte Vorher-nachher-Vergleiche vor.</p> <p>Bei der Studie PATCH handelt es sich um einen retrospektiven Vergleich von individuellen Patientendaten aus drei Studien (RCT HELP, einarmige Extensionsstudie HELP-OLE, einarmige Extensionsstudie CHANGE-3). Aufgrund einer ausgeprägte Strukturungleichheit der Patientenpopulation, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen wird, ist die Studie PATCH jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Die Vorher-nachher-Vergleiche sind aufgrund verschiedener Limitationen ebenfalls nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.</p>

Stellungnehmer: HRZM

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lanadelumab treffen. Ein Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: HRZM

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Datum	03. September 2021
Stellungnahme zu	Lanadelumab / Tahkzyro
Stellungnahme von	Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. J. Greve, Priv.-Doz. Dr. J. Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit über acht Jahren werden in der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Universitätsklinikums Ulm im Rahmen der Angioödem-Spezialsprechstunde Patienten mit einem Hereditären Angioödem (HAE) behandelt. Aktuell sind deutlich mehr als 100 Patienten mit einem HAE Typ I und Typ II in der regelmäßigen Betreuung. Es besteht eine große Expertise in der Diagnostik und Therapie von Patienten mit einem HAE. Der Erfolg der Therapie wird systematisch anhand validierter Fragebögen zur Lebensqualität und Krankheitskontrolle erfasst.</p> <p>Zusätzlich werden regelmäßig klinische Studie in der Indikation „Hereditäres Angioödem“ durchgeführt und es existiert eine grundlagenwissenschaftlich arbeitende Forschergruppe.</p> <p>Beim Leiter des Angioödemzentrums, Prof. Dr. Jens Greve, besteht eine Erfahrung von über 16 Jahren in der Diagnostik und Therapie von Patienten mit einem Hereditären Angioödem.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. J. Greve, Priv.-Doz. Dr. J. Hahn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 14	<p>Anmerkung:</p> <p>Wie in der Vollpublikation unserer Studie beschrieben, vertrugen die Patienten die Lanadelumab-Behandlung gut und es wurden keine Nebenwirkungen der Behandlung berichtet bis auf leichte Lokalreaktionen mit Erythembildung an der Injektionsstelle und geringen Schmerzen bei der Injektion. (1)</p> <p>Die unter Lanadelumab-Behandlung beobachtete signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt zudem die insgesamt Einschätzung der Patienten unter Therapie wider, einschließlich der HAE-Attacken-bezogenen Effekte sowie potenzieller Nebenwirkungen.</p> <p>Unsere Studie zeigt den Zusatznutzen von Lanadelumab, sowohl nach Umstellung der HAE-Patienten von Bedarfsmedikation als auch nach Umstellung von einer Prophylaxe mit C1-Inhibitor eindeutig auf, der sich in der signifikanten Verbesserung der Lebensqualität der Patienten widerspiegelt. Unsere Patienten sprechen davon, „ihr Leben zurück bekommen zu haben“ oder „ihre Erkrankung vergessen zu können“.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Lanadelumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Takhzyro (Wirkstoff Lanadelumab) wurde als Orphan Drug zugelassen und wird angewendet bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor bestimmt.</p> <p>Für dieses Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer die nicht randomisierte Studie PATCH und zwei nicht randomisierte Vorher-nachher-Vergleiche vor.</p> <p>Bei der Studie PATCH handelt es sich um einen retrospektiven Vergleich von individuellen Patientendaten aus drei Studien (RCT HELP, einarmige Extensionsstudie HELP-OLE, einarmige Extensionsstudie CHANGE-3). Aufgrund einer ausgeprägten Strukturungleichheit der Patientenpopulation, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen wird, ist die Studie PATCH jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. J. Greve, Priv.-Doz. Dr. J. Hahn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aussage einer 27-jährigen Patientin: „Unter der Therapie mit Takhzyro habe ich keine Schwellungen mehr, ich bin sehr zufrieden und kann wieder uneingeschränkt am täglichen Leben teilnehmen. Keine Ausfalltage mehr. Erheblich positive Auswirkungen auf das berufliche und soziale Leben und die Psyche“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse der prospektiven Beobachtungsstudie unserer 12 HAE Patientinnen und Patienten sind für die Nutzenbewertung von Lanadelumab gegenüber einer Langzeitprophylaxe mit C1-Inhibitor relevant und werden in die Beurteilung zum Zusatznutzen berücksichtigt. Die signifikante Besserung der Lebensqualität der Patienten lässt auf ein positives Sicherheitsprofil schließen.</p>	<p>Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Die Vorher-nachher-Vergleiche sind aufgrund verschiedener Limitationen ebenfalls nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.</p> <p>In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lanadelumab treffen. Ein Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

1. Hahn J, Trainotti S, Wigand MC, Schuler PJ, Hoffmann TK, Greve J. Prospective Analysis in Patients With HAE Under Prophylaxis With Lanadelumab: A Real-life Experience. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(10):978-83.

5.5 Stellungnahme der BioCryst Ireland Limited

Datum	06.09.2021
Stellungnahme zu	Lanadelumab/Takhzyro®
Stellungnahme von	BioCryst Ireland Limited

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.08.2021 wurde für Lanadelumab (Takhzyro®) die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG-Bericht – Nr. 1181) veröffentlicht.</p> <p>Die Zulassung erstreckt sich auf das folgende Anwendungsgebiet: „Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE“.</p> <p>Die Firma BioCryst Ireland Limited besitzt ebenfalls ein Arzneimittel zur routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und ist somit unmittelbar als pharmazeutisches Unternehmen von der Bewertung von Takhzyro® betroffen und beteiligt sich an dem Stellungnahmeverfahren.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Berücksichtigung des medizinischen Nutzens</p> <p>Das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren bezieht sich auf den Wirkstoff Lanadelumab nach Überschreitung der 50 Mio. € Grenze gemäß Dossier für die Patientenpopulation „Patienten ab 12 Jahren, die zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE indiziert sind.“ [1].</p> <p>Für diesen Wirkstoff liegt aus dem Jahr 2019 bereits eine Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vor in welcher in der Kategorie Morbidität für die Anzahl der HAE-Attacken pro</p>	<p>Für dieses Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer die nicht randomisierte Studie PATCH und zwei nicht randomisierte Vorher-nachher-Vergleiche vor.</p> <p>Bei der Studie PATCH handelt es sich um einen retrospektiven Vergleich von individuellen Patientendaten aus drei Studien (RCT HELP, einarmige Extensionsstudie HELP-OLE, einarmige Extensionsstudie CHANGE-3). Aufgrund einer ausgeprägte Strukturungleichheit der Patientenpopulation, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen wird, ist die Studie PATCH jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Monat ein signifikanter Vorteil für Lanadelumab festgestellt wurde. Auch in der Kategorie Lebensqualität zeigte Lanadelumab signifikante Vorteile und in der Sicherheit gab es weder Vor- noch Nachteile [2]. In den abschließenden Tragenden Gründen zu dieser Nutzenbewertung wurde für Lanadelumab bei Patienten ab 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt [3].</p> <p>Im Vergleich zu 2019 haben sich keine Änderungen bezüglich der von der Dossierbewertung betroffenen Indikation und/oder Patientengruppe ergeben. Im aktuell vorliegenden Dossier konnte sowohl für die zum Teil schweren bis lebensbedrohlichen HAE-Attacken in der Kategorie Morbidität als auch in der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden, dass Lanadelumab auch langfristig in der Lage ist, hier eine Wirksamkeit zu zeigen. Auch in der Sicherheit gab es keine Veränderungen im Vergleich zu den bereits bewerteten klinischen Daten [1].</p> <p>Gemäß der internationalen Leitlinie der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) und der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) ist bei allen Patienten mit einem entsprechend schwerwiegenden HAE eine Langzeitprophylaxe unter individueller Berücksichtigung der Lebensqualität, Krankheitsaktivität (inklusive Attackenhäufigkeit) sowie der Unmöglichkeit einer adäquaten Krankheitskontrolle mit Hilfe von Bedarfsmedikation zu berücksichtigen [4]. Gleiches gilt auch für die deutsche S1-Leitlinie, welche schwerwiegendes HAE und damit die Notwendigkeit einer Langzeitprophylaxe beispielsweise als das Auftreten von</p>	<p>Die Vorher-nachher-Vergleiche sind aufgrund verschiedener Limitationen ebenfalls nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.</p> <p>In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lanadelumab treffen. Ein Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>HAE-Symptomen an mehr als 24 Tagen im Jahr oder mehr als zwölf schwere HAE-Attacken pro Jahr definiert [5].</p> <p>Für die Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie ist es wichtig, dass der behandelnde Arzt eine Auswahl aus verschiedenen Therapieoptionen hat.</p> <p>Aktuell stehen hier vorwiegend intravenös oder subkutan zu injizierende Arzneimittel zur Verfügung. Orale Medikamente werden bisher entweder explizit nicht empfohlen (Tranexamsäure) oder werden off-label eingesetzt (Gestagene, attenuierte Androgene). Bei Berotralstat (Orladeyo®) handelt es sich jetzt um das erste zugelassene orale Arzneimittel zur HAE-Langzeitprophylaxe mit Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien und einer zentralen Zulassung in Europa.</p> <p>Lanadelumab ist ein subkutan zu injizierendes Medikament, welches zu Therapiebeginn alle 2 Wochen, bei gutem Ansprechen im weiteren Therapieverlauf alle 4 Wochen angewendet wird. Es ist außer dem in Form einer Fertigspritze verfügbar [6; 7]. Im Gegensatz dazu müssen die C1-Inhibitoren Cinryze® (intravenös) und Berinert® 2000/3000 (subkutan) alle drei bis vier Tage injiziert werden. Außerdem müssen beide Präparate vor der Injektion erst entsprechend aufbereitet werden [8; 9]. Lanadelumab weist somit zum einen den Vorteil der selteneren Applikation, zum anderen die einfacher zu handhabende Darreichungsform auf.</p>	

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es kommt hinzu, dass die C1-Inhibitoren aus menschlichem Plasma gewonnen werden und somit der Dokumentationspflicht laut Transfusionsgesetz unterliegen. Bei deren Anwendung kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass durch diese Krankheitserreger übertragen werden können. Auch ist die Verfügbarkeit des für die Herstellung notwendigen Plasmas nicht immer gegeben und es kann zu Lieferengpässen kommen. Hier ergibt sich ein weiterer Vorteil synthetisch herzustellender Arzneimittel wie Lanadelumab und Berotralstat.</p> <p>Ebenfalls zu betonen ist, dass ein gut zu kontrollierendes Sicherheitsprofil gerade bei Medikamenten wichtig ist, die dauerhaft zur Prophylaxe angewendet werden, um die Compliance der Patienten sicherzustellen.</p> <p>Somit sollte im Rahmen der Bewertung von Lanadelumab auch der bestehende medizinische Nutzen berücksichtigt werden, der sich zum einen auf die Wirksamkeit, den Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Sicherheit bezieht und zum anderen auf die einfachere Handhabung (geringere Applikationshäufigkeit, patientenfreundlichere Darreichungsform).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Takeda GmbH 2021. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lanadelumab (Takhzyro®) - Modul 4A https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4715/2021_05_10_Modul4A_Lanadelumab.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Lanadelumab. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2915/2019-02-01_Nutzenbewertung-G-BA_Lanadelumab-D-420.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Tragende Gründe 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. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5909/2019-08-01_AM-RL-XII_Lanadelumab_D-420_TrG.pdf.
4. Maurer, M., Magerl, M., Ansoategui, I., Aygören-Pürsün, E., Betschel, S., Bork, K., Bowen, T., Balle Boysen, H., Farkas, H., Grumach, A. S., Hide, M., Katelaris, C., Lockey, R., Longhurst, H., Lumry, W. R., Martinez-Saguer, I., Moldovan, D., Nast, A., Pawankar, R., Potter, P., Riedl, M., Ritchie, B., Rosenwasser, L., Sánchez-Borges, M., Zhi, Y., Zuraw, B. & Craig, T. 2018. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. *Allergy*, 73, 1575-96.
5. Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M., Biedermann, T., Greve, J., Hartmann, K., Magerl, M., Martinez-Saguer, I., Maurer, M., Ott, H., Schauf, L., Staubach, P. & Wedi, B. 2019. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo Journal International*, 28, 16-29.
6. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 2020. Fachinformation Takhzyro 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 07/2020.
7. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 2020. Fachinformation Takhzyro 300 mg Injektionslösung. Stand: 07/2020.
8. Shire Services BVBA 2020. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: 10/2020.
9. CSL Behring GmbH 2020. Fachinformation Berinert 2000/3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur subkutanen Anwendung. Stand: 10/2020.

5.6 Stellungnahme der CSL Behring GmbH

Datum	6. September 2021
Stellungnahme zu	Lanadelumab / Takhzyro®
Stellungnahme von	CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung der Therapiekosten des günstigeren Arzneimittels ist deshalb nicht angemessen. Dies wird nachfolgend erläutert.</p> <p>Begründung der Position</p> <p>Die intravenöse C1-INH-Substitutionstherapie (C1-INH IV) (Dosis 1.000 IE 2x/Woche) gilt als prophylaktisch wirksam und sicher bei HAE und wird daher in Deutschland zur Prävention von HAE-Attacken empfohlen (1). Allerdings zeigt eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) (2), dass Patienten weiterhin unter Durchbruchattacken leiden und eine ausreichende Krankheitskontrolle unter einer Therapie mit C-INH IV nur bedingt möglich ist. Die Anzahl der HAE-Attacken reduzierten sich in einer Zwölf-Wöchigen Studien-Perioden von 12,7 auf weiterhin 6,3 Attacken (1000 I.E. C1-INH IV zweimal wöchentlich).</p> <p>HAE-Attacken sind unvorhersehbar, stark einschränkend und potenziell lebensbedrohlich. Das unbehandelte Larynxödem bei HAE-C1-INH ist mit einer Mortalität von etwa 30% assoziiert (3). Um das Ziel zu erreichen, dass Patienten mit einem HAE-C1-INH ein möglichst normales Leben führen können, wurde an der Entwicklung neuer Therapieoptionen gearbeitet (4).</p> <p>Aufgrund der mangelnden Symptomkontrolle unter einer C1-INH IV Therapie und der mit der IV-Administration einhergehenden Applikationsproblematik und Risiken wurde ein kleinvolumiges, subkutan applizierbares C1-INH-Konzentrat (Berinert® 2000/3000) entwickelt und in verschiedenen Studien untersucht. Eine Phase-II-</p>	<p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Die empfohlene Dosis des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab beträgt laut Fachinformation 300 mg alle 2 Wochen. Bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Behandlung frei von Attacken sind, kann eine Dosisreduzierung von 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit geringem Körpergewicht.</p> <p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der C1-Esterase-Inhibitoren sind Arzneimittel mit unterschiedlichen Dosierungsangaben und Applikationsarten (i.v. und s.c.) verfügbar. Für die Kostenberechnung wird die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie zeigt den dosisabhängigen Anstieg des Talspiegels funktionaler C1-INH-Aktivität auf über 40%, was eine klinisch relevante, prophylaktische Wirksamkeit nahelegt (5). In der Phase-III-Studie – eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblind Studie - wurden Wirksamkeit und Sicherheit des subkutanen Berinert® 2000/3000 bei Patienten mit HAE Typ I und II untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der HAE-Attacken im Median um 95% bei einer Dosierung von 60 IE/kg KG sowie eine Reduktion der Notfallmedikation im Median um > 99% bei einer Dosierung von 60 IE/kg KG – jeweils verglichen mit der Placebo-Kontrollgruppe (6). Bis dahin existierten keine direkten Vergleichsstudien zum Einfluss der Applikationsform auf die Wirksamkeit von C1-INH in der Prophylaxetherapie. In einer post hoc durchgeführten Subgruppenanalyse zur COMPACT-Studie wurde dieser Einfluss erstmalig untersucht. Die Anzahl der HAE-Attacken reduzierte sich unter der subkutanen Prophylaxe mit C1-INH vs. der bisherigen intravenösen C1-INH-Prophylaxetherapie um 73,8%. Die Analyse weist somit auf eine klinisch relevante Verbesserung der Prophylaxe von HAE-Attacken durch die subkutane C1-INH-Applikation hin (7).</p> <p>Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studien eine höhere Wirksamkeit gezeigt haben, wenn der C1-Inhibitor subkutan in einer höheren Dosis verabreicht wird. Der subkutane Weg reduziert auch die mit dem intravenösen Weg verbundenen Applikations-Problematik und</p>	

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vermeidet die Gefahren einer wiederholten Venenpunktion und Verweilkatheter (8).</p> <p>Auf Basis dieser verfügbaren Evidenz sind sich internationale Experten einig, dass subkutanen pdC1-INH oder Lanadelumab als Erstlinien-Therapie geeignet sind. Deshalb empfehlen die internationalen Leitlinien neben Lanadelumab ausschließlich die subkutane C1-INH-Substitutionstherapie als Mittel der ersten Wahl zur HAE-Langzeitprophylaxe (9).</p> <p>Vor dem ausgeführten Hintergrund ist aus Sicht von CSL Behring einer reinen Kostenvergleich zwischen den Arzneimitteln Cinryze 500 I.E.® Berinert 2000/3000® nicht zielführend; Bei der C1-INV IV Therapie (Cinryze 500 I.E.®) kann deshalb nicht von einem „wirtschaftlicheren“ Präparat ausgegangen werden. Die Therapiekosten der subkutanen C1-INH-Substitutionstherapie (Berinert 2000/3000®) sind aus Sicht von CSL Behring im weiteren Verfahren zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- 1) Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M., & Autoren, u. w. (2019). Leitlinie: Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. *Allergo J Int* 2019; 28: 16–29.
- 2) Zuraw, B., Busse, P., White, M., & Autoren, u. w. (2010). Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:513-22.
- 3) Bork, K., Staubach, K., & Eckardt, A. a. (2006). Symptoms, Course, and Complications of Abdominal Attacks in Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006;101:619–627).
- 4) Maurer, M., Aygören-Pürsün, E., Banerji, A., & Autoren, u. w. (2021). Consensus on treatment goals in hereditary angioedema: a global Delphi initiative. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.05.016>.
- 5) Zuraw, B., Cicardi, M., H, L., & Autoren, u. w. (2015). Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy* 2015; 70: 1319–1328.
- 6) Longhurst, H., Cicardi, M., Craig, T., & Autoren, u. w. (2017). Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376:1131-40.
- 7) Craig, T., Lumry, W., Cicardi, M., & Autoren, u. w. (2019). Treatment effect of switching from intravenous to subcutaneous C1-inhibitor for prevention of hereditary angioedema attacks: COMPACT subgroup findings. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT*; <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.007>.
- 8) Gandhi, P., Gentry, W., & Bottorff, M. (2012). Thrombotic Events Associated with C1 Esterase Inhibitor Products in Patients with Hereditary Angioedema: Investigation from the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *Pharmacotherapy* 2012;32(10):902–909.
- 9) Betschel, S., Badiou, J., Binkley, K., & Autoren, u. w. (2019). The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2019) 15:72.

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.09.2021
Stellungnahme zu	Lanadelumab (Takhzyro)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. August 2021 eine Nutzenbewertung des IQWiG zu Lanadelumab (Takhzyro) von Takeda GmbH veröffentlicht.</p> <p>Lanadelumab ist zugelassen bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE). In der ersten Bewertung sah der G-BA für das Orphan Drug einen beträchtlichen Zusatznutzen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Neubewertung legt der G-BA eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegten Daten aus einem retrospektiven Vergleich von individuellen Patientendaten sowie weitere Vorher-nachher-Vergleiche wurden insgesamt als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen insb. aufgrund der Vorteile bei der Morbidität.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs.3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fair-ness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG</p>	<p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden⁴ wurde in der Nutzenbewertung von Lanadelumab nicht abgestellt.</p>

⁴ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p> <p>Der Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, ist nach Auffassung des vfa damit nicht gerechtfertigt. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme des Fraunhofer ITMP Berlin / Charité Universitätsmedizin, Markus Magerl

Datum	07.SEP2021 (nachgereicht)
Stellungnahme zu	Lanadelumab
Stellungnahme von	Markus Magerl, Fraunhofer ITMP Berlin / Charité Universitätsmedizin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Frauenhofer ITMP/ Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lanadelumab ist nun seit über 2 Jahren in der Routineversorgung von Patienten mit Hereditärem Angioödem (HAE) in Anwendung. In dieser Zeit hat Lanadelumab für schwer und schwerst betroffenen Patienten mit dieser Erkrankung eine herausragende Rolle in deren Behandlung eingenommen. Derzeit behandeln wir an der Charité Hautklinik etwa 45 Patienten mit Lanadelumab. Diesen Patienten wurde damit eine niemals zuvor gekannte Symptomkontrolle und Lebensqualität bei minimaler Last durch die Therapie beschert. In den etwa 20 Jahren, in denen ich Patienten mit verschiedenen Formen von Angioödem behandle, hat allein die Einführung von Omalizumab bei chronischer spontaner Urtikaria vergleichbare Qualitäten als game changer aufgewiesen. Würde ich meine 45 Patienten unter Lanadelumabtherapie fragen, ob sie einen Zusatznutzen der aktuellen Therapie gegenüber der Vortherapie sehen, wären die Patienten fassungslos ob der Frage. Ich selbst konnte an allen auf Lanadelumab umgestellten Patienten einen ausgeprägten Zusatznutzen beobachten und auch objektivieren. Der Zusatznutzen erstreckt sich auf alle Bereiche der Versorgung und des Lebens: Die Anzahl der Attacken geht deutlich zurück, bei den meisten Patienten bis hin zur Beschwerdefreiheit. Die Last durch die Behandlung ist gering durch einfache subkutane Injektionen im Abstand von einigen Wochen (Ich komme hierauf noch zu sprechen). Die bisher beobachteten Nebenwirkungen beschränken sich fast ausschließlich auf lokale Beschwerden verursacht durch die Injektion selbst. Dadurch steigen Lebensqualität und Krankheitskontrolle messbar und (klinisch und</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Lanadelumab aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Takhzyro (Wirkstoff Lanadelumab) wurde als Orphan Drug zugelassen und wird angewendet bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor bestimmt.</p> <p>Für dieses Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer die nicht randomisierte Studie PATCH und zwei nicht randomisierte Vorher-nachher-Vergleiche vor.</p> <p>Bei der Studie PATCH handelt es sich um einen retrospektiven Vergleich von individuellen Patientendaten aus drei Studien (RCT HELP, einarmige Extensionsstudie HELP-OLE, einarmige Extensionsstudie CHANGE-3). Aufgrund einer ausgeprägten Strukturungleichheit der Patientenpopulation, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen wird, ist die Studie PATCH jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p> <p>Die Vorher-nachher-Vergleiche sind aufgrund verschiedener Limitationen ebenfalls nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.</p>

Stellungnehmer: Frauenhofer ITMP/ Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>statistisch) signifikant an. Aus klinischer Sicht ist ein bedeutender Zusatznutzen unbestreitbar.</p>	<p>In der Gesamtschau lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lanadelumab treffen. Ein Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>
<p>Im beigelegten Manuskript von Buttgerit et al beschreiben wir 34 Patienten unter einer Therapie mit Lanadelumab sowie das Vorgehen bei der Umstellung auf diese Therapie, allen voran die Intervallverlängerung bei den Injektionen. Durch dieses Vorgehen erreichen wir eine maximal individualisierte Therapie bei geringstmöglichem Einsatz von Lanadelumab. Übergeordnetes Ziel der Behandlung ist die vollständige Beschwerdefreiheit. Dabei erreichten unsere Patienten im Median ein Injektionsintervall von 30 Tagen (jeweils 300mg Lanadelumab s.c.). Dabei ist zu berücksichtigen, dass viele Patienten sich noch in der Dosisfindungsphase befanden. Der aktuelle Median aller behandelten 45 Patienten nähert sich 35 Tagen.</p> <p>Der durchschnittliche AECT-Score (Mass der Krankheitskontrolle) bei Patienten unter Lanadelumab-Behandlung betrug 14,8, und 22 von 34 Patienten hatten eine vollständige Kontrolle, d. h. den maximalen AECT-Wert von 16. Bei den 25 Patienten mit verfügbaren AECT Ergebnissen vor und nach der Umstellung auf Lanadelumab, veränderte sich der Wert signifikant von einem Mittelwert von 7,5 auf 14,9 ($P < .001$), wobei 18 Patienten die maximale Punktzahl von 16 Punkten erreichten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Frauenhofer ITMP/ Charité

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Lebensqualität gemessen mit dem AE-QoL wurde vor und während derwährend der Behandlung mit Lanadelumab gemessen und verringerte sich signifikant von 45,8 auf 13,8.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Frauenhofer ITMP, Charité

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	<p>Anmerkung: Die in der Tabelle genannten Arzneimittelkosten spiegeln rein rechnerisch die Kostenbereiche bei einer Anwendung im Rahmen der Zulassung wider, aus der Sicht des Praktikers sieht die Wichtung innerhalb dieser Bereiche anders aus:</p> <p>Unter einer Gabe von 1000E C1-INH i.v. alle 4 oder abwechselnd alle 3 und 4 Tage oder auch nur alle 3 Tage, ist nur eine Minderheit vollständig beschwerdefrei. Die Kosten für die oft zahlreichen Akutbehandlungen bei Durchbruchsattacken sind in dieser Rechnung untergegangen.</p> <p>Laut Buttgeriet et al. erreichen 89% der mit Lanadelumab behandelten Patienten Injektionsintervalle von 28 Tagen und mehr. Die große Mehrzahl der Patienten wird also beim niedrigeren Wert von 191 757,54€ liegen oder darunter.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anpassung an reale Kostenwerte.</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2021).</p> <p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet.</p> <p>Die empfohlene Dosis des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab beträgt laut Fachinformation 300 mg alle 2 Wochen. Bei Patientinnen und Patienten, die unter einer Behandlung frei von Attacken sind, kann eine Dosisreduzierung von 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit geringem Körpergewicht.</p> <p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der C1-Esterase-Inhibitoren sind Arzneimittel mit unterschiedlichen Dosierungsangaben und Applikationsarten (i.v. und s.c.) verfügbar. Für die Kostenberechnung wird die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Frauenhofer ITMP, Charité

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

Buttgereit T, Vera C, Weller K, Gutsche A, Grekowitz EM, Aykanat S, Wahn V, Krüger R, Maurer M, Magerl M. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 May 20:S2213-2198(21)00581-X. doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.072. Epub ahead of print. PMID: 34023564.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Lanadelumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. September 2021
von 14.00 Uhr bis 15.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH**:

Herr Berkemeier

Frau Dr. Fanter

Herr Dr. Müller

Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BioCryst | SmartStep Consulting GmbH**:

Herr Heiduk

Frau Loske

Angemeldete Teilnehmende der Firma **CSL Behring GmbH**:

Frau Dr. Witzer

Herr Jülich

Angemeldete Teilnehmende des **Universitätsklinikums Frankfurt (KGU)**:

Frau Dr. Aygören-Pürsün

Angemeldete Teilnehmende für das **Hämophilie-Zentrum Rhein Main (HZRM)**:

Frau Dr. Martinez Sauer

Angemeldete Teilnehmende der **Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, Universitätsklinikum Ulm (UKU)**:

Herr Prof. Dr. Greve

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Guten Tag, meine Damen und Herren! Ich begrüße Sie herzlich zu dieser Anhörung zum Wirkstoff Lanadelumab zur Prophylaxe der wiederkehrenden Attacken beim hereditären Angioödem. Sie werden sich vielleicht wundern, warum hier nicht Herr Professor Hecken sitzt. Das liegt daran, dass sowohl Herr Professor Hecken als auch sein Stellvertreter, Herr Zahn, heute verhindert sind. So hat man von der Ausnahmeregelung gemäß unserer Geschäftsordnung § 18 Gebrauch gemacht und die Sitzungsleitung auf einen Vertreter der Geschäftsstelle übertragen; in diesem Fall bin ich das. Mein Name ist Antje Behring, ich leite die Abteilung Arzneimittel und somit heute auch einmal die Sitzung.

Gegenstand der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG von Mitte August. Dazu haben Stellung genommen die Firma Takeda, BioCryst, CSL Behring, Frau Dr. Aygören-Pürsün, Frau Dr. Martínez Sagner, Herr Professor Greve und Herr Privatdozent Dr. Hahn aus dem Universitätsklinikum Ulm, Herr Markus Magerl vom Fraunhofer-Institut hier in der Charité in Berlin sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Anwesend sein müssten heute von Takeda – ich würde Sie bitten, sich kurz zu melden, weil ich Sie möglicherweise nicht alle hier auf der Leinwand sehe – Herr Berkemeier, Frau Dr. Fanter, Herr Dr. Müller, Herr Dr. Schwenke, Frau Dr. Aygören-Pürsün, Frau Dr. Martínez Sagner, Herr Professor Dr. Greve, Herr Heiduk und Frau Loske von BioCryst, Frau Witzer und Herr Jülich von CSL Behring und Herr Rasch vom vfa. – Vielen Dank.

Dann bitte ich Herrn Berkemeier oder jemanden von der Firma Takeda, zum Starten der Diskussion als Impuls ein Eingangsstatement zu geben. Wer macht das von der Firma Takeda? – Man hört Sie leider sehr schlecht, Frau Fanter.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Vielen Dank. – Sehr geehrte Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre freundliche Begrüßung und die Gelegenheit, einige einleitende Worte sagen zu dürfen. Zu Beginn möchte ich Ihnen vorstellen, wer Takeda in dieser Anhörung vertreten wird. Herr Berkemeier war an der Konzeption und Durchführung der PATCH-Studie, beteiligt Herr Dr. Schwenke nimmt zu den methodischen Aspekten Stellung, Herr Dr. Müller ist verantwortlicher HTA-Manager für das Nutzendossier und die Stellungnahme, mein Name ist Lena Fanter, und ich verantworte das Verfahren aus Market-Access-Sicht bei Takeda.

Ich möchte diese Chance gern nutzen, insbesondere zwei Punkte zum Orphan Drug Lanadelumab zu adressieren, erstens die Eignung des vorgelegten Evidenzkörpers für die Ableitung eines Zusatznutzens für Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Langzeitprophylaxe mit dem Wirkstoff C1-Esterase-Inhibitor, und zweitens, was die gezeigten Vorteile in Bezug auf die HAE-Attackenhäufigkeiten und Attackenschwere für die betroffenen Patienten bedeuten. Auch wenn das Erkrankungsbild des hereditären Angioödems, kurz HAE, bereits in der Anhörung zum ersten Bewertungsverfahren vor zwei Jahren beschrieben wurde, möchte ich diesen Hintergrund noch einmal kurz in Erinnerung rufen.

Das HAE ist eine sehr seltene, genetisch verursachte Erkrankung, die sich dadurch auszeichnet, dass unvorhersehbar akute und extrem schmerzhaftes Schwellungsattacken auftreten können. Diese treten unvorhersehbar an allen Stellen des Körpers und in unterschiedlicher Schwere und Häufigkeit auf und können bis zu sieben Tage andauern. Im Kehlkopfbereich sind diese Attacken besonders dramatisch und können im Extremfall zum Erstickungstod führen. Auch wenn Attacken selten tödlich verlaufen, beeinträchtigt die Krankheit massiv die Lebensqualität und das ganze Leben der Patienten. Dabei geht es nicht nur um die Entstellung und die Schmerzen – im Bauchbereich auch mit Geburtsschmerzen verglichen –, sondern auch besonders um die Angst vor der nächsten Attacke. Bei schwer

betroffenen Patienten können diese Attacken mehrfach wöchentlich auftreten. Aufgrund der ständigen Angst vor Attacken meiden Patienten Aktivitäten, die für andere normal sind wie zum Beispiel Fahrrad fahren, Theater-, Konzertbesuche oder Reisen. Planungen hinsichtlich einer beruflichen Weiterentwicklung sind für die allermeisten Betroffenen undenkbar, um potenziellen Stressfaktoren oder Rechtfertigungen für absehbar häufige Arbeitsausfälle aus dem Weg zu gehen. Diese extremen Einschränkungen der beruflichen und sozialen Teilhabe sind für Nichtbetroffene oftmals kaum vorstellbar.

Kommen wir nun zum ersten meiner zwei Punkte, die vorgelegte Evidenz als geeignete Bewertungsgrundlage für dieses Verfahren. In Deutschland stehen neben der Möglichkeit der Behandlung akuter Attacken auch weitere zugelassene prophylaktische Therapieoptionen zur Verfügung. Eine davon ist die Langzeitprophylaxe mit dem Wirkstoff C1-Esterase-Inhibitor, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde. Takeda ist der Anforderung des § 35 a SGB V nach qualitativ hochwertiger, vergleichender klinischer Evidenz gegenüber der zVT nachgekommen. Eine randomisierte kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Lanadelumab mit der einer C1-Inhibitor-Prophylaxe in dieser seltenen Erkrankung direkt vergleicht, liegt nicht vor. Daher haben wir basierend auf den patientenindividuellen Studiendaten der identifizierten Einzelstudien, sofern sie für uns zugänglich waren, mit der PATCH-Studie neue vergleichende Evidenz generiert. Dies erfolgte unter bestmöglicher Berücksichtigung der aktuellen methodischen Empfehlungen für nichtrandomisierte Vergleiche des IQWiG- Rapid Reports A1943 „Versorgungsnahe Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung“.

Ich möchte an dieser Stelle zunächst betonen, dass wir die im Rapid Report dargelegten Empfehlungen für einen sehr wertvollen Beitrag des IQWiG halten. Seit 2020 existiert damit erstmalig eine Art Leitfaden für nichtrandomisierte Evidenz zum AMNOG-Prozess. Wir haben daher die Empfehlungen des Rapid Reports zum methodischen Vorgehen in der PATCH-Studie bestmöglich umgesetzt, um eine Aussage über das Vorliegen eines Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zVT treffen zu können. Nach unserer Auffassung wird die Anwendung der Empfehlungen des Rapid Reports unter Realbedingungen regelhaft einzelne Aspekte darbieten, die diskussionswürdig sind. Wir sind uns der Limitation unserer PATCH-Studie bewusst; sie kann nicht das gewünschte Evidenzniveau einer direkt vergleichenden Studie erreichen. Dennoch erachten wir sie als primäre Datenquelle für das vorliegende Bewertungsverfahren als geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens.

Zusammen mit den unterstützenden Vorher-Nachher-Vergleichen ergibt sich ein Gesamtevidenzkörper, der aus Sicht von Takeda im Sinne der best verfügbaren Evidenz für dieses Orphan Drug die Ableitung eines Zusatznutzens mindestens im Sinne eines Anhaltspunktes erlaubt. Die vorgelegte Evidenz zeigt über alle Untersuchungen hinweg konsistente robuste Effekte zugunsten der Lanadelumab-Behandlung im Vergleich zur zVT. Nicht nur die Häufigkeit der HAE-Attacken wird statistisch signifikant um mindestens die Hälfte reduziert, akut behandlungsbedürftige Attacken sogar um zwei Drittel und die potenziell lebensbedrohlichen Kehlkopfattacken sogar um 80 Prozent. Auch die Lebensqualität der Patienten wird deutlich und signifikant verbessert. Dabei ist die Behandlung gut verträglich, wie bereits im ersten Verfahren seitens des G-BA festgestellt wurde.

Die gezeigten Vorteile der Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zur Prophylaxe mit dem Wirkstoff C1-Esterase-Inhibitor bestätigen sich zudem in der deutschen Versorgungsrealität. Es liegen inzwischen publizierte Beobachtungsstudien aus zwei der sieben großen deutschen HAE-Zentren vor, dem Universitätsklinikum Ulm – die Daten kennen Sie schon aus dem Dossier – und der Charité Berlin. Am Universitätsklinikum Ulm wurde mit einer Real-Life-Beobachtungsstudie gezeigt, dass unter Lanadelumab selten Attacken auftraten. Wenn eine Attacke auftrat, war diese maximal von milder Ausprägung.

Moderate oder schwere Attacken traten gar nicht mehr auf. Das ist ein großer und statistisch signifikanter Fortschritt im Vergleich zur zVT.

Das bringt mich zu meinem zweiten Punkt: Was bedeutet das für die Patienten? Dieser patientenrelevante Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber C1-Inhibitor in Bezug auf die Krankheitskontrolle schlug sich bei den beobachteten Patienten am Uniklinikum Ulm in Form einer wesentlich verbesserten Lebensqualität nieder. Das wurde kürzlich auch im Rahmen der Publikation der Charité bestätigt. Beide Studien entsprechen zwar hinsichtlich des Evidenzgrades nicht einer RCT, zeichnen sich aber durch eine hohe externe Validität aus, weil die Daten aus dem deutschen Versorgungskontext generiert wurden.

Insgesamt hat Takeda einen Evidenzkörper vorgelegt, der über verschiedene Ansätze hinweg konsistent aufzeigt, dass die HAE-Attackenrate unter Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zur Prophylaxe mit C1-Inhibitoren mindestens halbiert wird. Die akut behandlungsbedürftigen Attacken werden sogar um zwei Drittel reduziert und die potenziell lebensbedrohlichen Kehlkopfattacken um 80 Prozent. Zudem liegen Daten vor, die die statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität unter Lanadelumab nachweisen.

Was ändert sich mit der Reduktion der Attackenhäufigkeit an der Art, wie der Patient seine Krankheit empfindet? Für das Leben der Patienten ändert sich alles. Aus der Versorgung wissen wir, dass nach Einstellen des Steady-States die Patienten im Grunde attackenfrei sind und das auch bleiben, wenn das Dosisintervall gemäß Fachinformation verlängert wird. Nach ein paar Monaten der Therapie mit Lanadelumab verlieren die Patienten allmählich ihre Angst vor den Attacken, die sonst den ganzen Alltag dominierten. Da die Behandlung nur alle zwei bzw. alle vier Woche nötig ist, um dieses Maß der Krankheitskontrolle aufrechtzuerhalten, wird die mit dem HAE einhergehende Krankheits- und Therapielast enorm reduziert. Die Patienten können ihre Erkrankung ein Stück weit vergessen. Kurz: Die Behandlung mit Lanadelumab hat, nachdem, was uns aus der Versorgung gespiegelt wird, das Leben der Patienten mit HAE grundlegend verändert.

Wir danken Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und freuen uns, dass wir im Rahmen dieser Diskussionsrunde die Gelegenheit haben, genau diesen patientenrelevanten Zusatznutzen auf Basis der vorgelegten Daten zu erörtern und diskutieren zu dürfen. Wir sind gespannt auf Ihre Fragen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Fanter. Ich denke, die Geeignetheit der Daten wird sicherlich eine Sache sein, die jetzt zu diskutieren ist. Sie wurden schon einmal als Orphan Drug bewertet. Jetzt ist es die Neubewertung aufgrund der Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze innerhalb von zwölf Monaten. Deshalb ist sicherlich die Vorlage von Daten gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie wichtig. Ich würde gerne mit einer Frage an die Kliniker beginnen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde hier die Prophylaxe mit C1-Inhibitoren bestimmt. Es gibt zwei verschiedene Darreichungsformen, einmal die subkutane Darreichungsform und einmal intravenös. Mich würde interessieren, wie das in der klinischen Praxis gehandhabt wird. Wird beides verwendet? Gibt es Unterschiede in der Verwendung dieser Darreichungsformen? Möglicherweise können Sie sogar sagen, für welchen Patienten Sie normalerweise was als Prophylaxe verwenden. – Wer mag darauf antworten? Vielleicht als Hinweis: Wir verwenden in der Regel im Chat ein X; dann kann man genau sehen, wer sich gemeldet hat, weil ich manchmal nicht erkennen kann, ob zum Beispiel jemand winkt. – Aber bitte, einmal an die Kliniker. – Mag dazu jemand etwas sagen? Vielleicht Herr Professor Greve oder Frau Aygören-Pürsün? – Herr Greve, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Greve (Universitätsklinikum Ulm): Ich kann gern dazu Stellung nehmen. – Es ist nicht so ganz einfach, zu sagen, wann was verwendet wird. Es werden beide Therapien zur Prophylaxe verwendet, muss man sagen. Aber wenn es um die Subkutantherapie von C1-Esterase-Inhibitor geht, gibt es kaum vergleichende Daten. Die sind gleichzeitig auf den

Markt gekommen. Da war es schwierig, direkt einen Vergleich anzustellen. Zu den C1-Esterase-Inhibitor-Daten, die intravenös gegeben wird: Dazu gibt es schon Daten; die haben wir auch in unserer Publikation gezeigt. Da konnten wir zeigen, dass Patienten, die erst auf dieser C1-Esterase-Inhibitor-Therapie i.v. waren und dann umgestellt wurden, weil es mit ein Wunsch der Patienten war, weil die Einstellung noch nicht optimal war – Es gab noch Durchbruchattacken, die Lebensqualität war nicht gut. Deshalb wurden die Patienten dann auf Lanadelumab umgestellt. Da konnten wir bei immerhin drei Patienten zeigen, dass es doch noch eine deutliche Reduktion der Attackenfrequenz gab. Die Patienten hatten unter der Lanadelumab-Therapie zum Vergleich deutlich weniger Attacken, und sie hatten auch eine weitere Verbesserung der Lebensqualität.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. Gibt es Ergänzungen? – Bitte, Frau Aygören.

Frau Aygören-Pürsün (Universitätsklinikum Frankfurt): Wir haben Erfahrungen mit C1-Inhibitoren i.v. und subkutan in der Prophylaxe, in der Langzeitprophylaxe. Die i.v.-Langzeitprophylaxe gibt es schon seit einigen Jahren, sodass wir eine ganze Reihe von Patienten darauf eingestellt hatten. Wir haben zehn Patienten von i.v. C1-Inhibitor-Prophylaxe auf Lanadelumab eingestellt und hatten dann folgende Ergebnisse: Die Patienten hatten unter der C1-Inhibitor-Prophylaxe immer noch relevante Attackenzahlen. Obwohl fünf der zehn Patienten alle zwei Tage intravenös die Prophylaxe injizieren mussten, hatten wir im Median über alle zehn Patienten, die umgestellt wurden, 1,75 Attacken im Monat. Bis zu fünf Attacken im Monat ging die Attackenrate trotz einer doch aufwendigen intravenösen Prophylaxe. Nach der Umstellung auf Lanadelumab waren neun von zehn Patienten attackenfrei, ein Patient hatte 0,2 Attacken im Monat, sodass man sagen muss: Die Umstellung war eine positive Entscheidung für die Patienten. Die Krankheitskontrolle ist unter Lanadelumab auch enorm gut gewesen. Wir haben bei unseren zehn Patienten im Median von 16 möglichen Punkten im sogenannten Angioödem-Kontrolltest einen Median von 14, 14,5 gemessen. Also unter dem Strich haben wir bei den von i.v.-Prophylaxe umgestellten Patienten einen guten prophylaktischen Effekt und auch eine sehr gute Krankheitskontrolle gesehen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Aber zum Unterschied zwischen C1-Inhibitoren i.v. und subkutan, haben Sie da irgendwelche Unterschiede gehabt?

Frau Aygören-Pürsün (Universitätsklinikum Frankfurt): Nein, dazu habe ich keine Erfahrung.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Frau Fanter hat dazu direkt etwas, dann hat auch Frau Bickel noch etwas zu sagen und danach Frau Martinez Sauer. Frau Fanter, bitte.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Ich wollte gern ergänzend anmerken, dass es keine Daten gibt, die einen eventuell bestehenden Wirksamkeitsunterschied zwischen der intravenösen C1-Prophylaxe und der subkutanen Prophylaxe quantifizieren oder belegen würden. Aus pharmakodynamischer Sicht macht es Sinn, dass eine intravenöse Therapie anders wirkt als eine subkutane Therapie, weil andere Wirkspiegel erreicht werden, die schneller anfluten, aber auch schneller wieder wegfluten, während bei der subkutanen Therapie eher eine gleichmäßige Kinetik erreicht wird, die dann allerdings höhere Dosierungen benötigt werden, wie es hier der Fall ist. Insgesamt wurde aber durch die Zulassung von Lanadelumab als Orphan Drug unter Bestehen sowohl der intravenösen als auch der subkutanen Prophylaxeoption im Grunde der patientenrelevante Mehrwert und damit auch Zusatznutzen schon seitens der Zulassungsbehörde bestätigt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Danke. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine methodische Frage. Sie haben im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eine Sensitivitätsanalyse für die Confounder nachgereicht. Könnten Sie uns genau sagen, warum aus Ihrer Sicht diese PATCH-Studie geeignet ist und ob das die Kritik des IQWiG hinsichtlich der Confounder-Adjustierung entkräftet?

Herr Berkemeier (Takeda): Vielen Dank für die Frage. – Wir haben in der Tat in der PATCH-Studie zunächst einmal 13 in der Indikation relevante Confounder systematisch identifiziert und mit klinischen Experten validiert. In den Daten ließ sich die Mehrheit der Confounder – 7 dieser 13 – inklusive der vier als klinisch sehr relevant erachteten Confounder abbilden. Das heißt, die nicht randomisierten Ergebnisse sind für diese Confounder adjustiert. Was im Rahmen der Stellungnahme in Form eines Addendums gemacht wurde, war eine Analyse von Wechselwirkungen von Confoundern. Das heißt, wir haben uns angeschaut, wie die Confounder, die in der Analyse nicht abgebildet werden konnten, weil sie in den Daten nicht verfügbar sind, mit abgebildeten Confoundern interagieren. Man sieht, dass alle Confounder, die nicht abgebildet werden konnten, bis auf einen mit den abgebildeten in ausgeprägten Wechselwirkungen stehen, insbesondere mit der Baseline-Attackenrate, die eigentlich mit fast allen dieser Confounder im direkten Zusammenhang steht. Ein Confounder, nämlich die C1-Inhibitorfunktionsaktivität, steht nicht in einer solchen Wechselwirkung. Nach unserem Verständnis ist das aber genau der Grund, warum sie mit Blick auf die Behandlungsergebnisse als klinisch weniger wichtig eingeschätzt wurde.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Wir kommen vielleicht zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal zu der i.v./s.c.-Problematik zurück. Ich habe gesehen, dass sich einige dazu gemeldet hatten. Wir machen erst die methodische Frage zu Ende, danach werden wir zu der C1-Esterase zurückkommen. – Herr Kaiser hat direkt zu dieser Confounder-Sache eine Frage, oder?

Herr Dr. Kaiser: So ist es. Vielen Dank. – Ich möchte das mit einer kurzen Rückmeldung und Richtigstellung zu dem Eingangsstatement verbinden, weil da etwas gesagt wurde, was so nicht richtig ist, nämlich dass diese Analyse gemäß des IQWiG-Rabit Reports durchgeführt worden wäre. Es gibt verschiedene Punkte, wo das schlicht falsch ist. Wir haben gerade nicht empfohlen, dass man Confounder in ihrer Relevanz beurteilt und feststellt und dann ignoriert, ob sie erhoben worden sind oder nicht. Das ist hier gemacht worden. Wir haben gerade nicht festgestellt, wenn man sieht, dass das vielleicht ein Problem in der Analyse ist, dass man im Nachhinein, mit welchen Methoden auch immer – und dazu können Sie vielleicht gleich sagen, welche Evidenz Sie dazu haben – mit Wechselwirkungen zu argumentieren und die letzten Confounder, die übrigbleiben, auch noch wegzureden. Wir haben in unserem Rapid Report nicht beschrieben, dass man, wenn man hier aufgrund des eigentlich geplanten Propensity-Score-Matching sieht, hier Äpfel mit Birnen vergleicht, irgendeine andere Methode verwendet. Ich würde Sie darum bitten, mir darzulegen, wo im Rapid Report das steht, was Sie in Ihrer Stellungnahme behaupten.

Wir haben ebenso nicht beschrieben, dass man die Ergebnisse, die aus einer solchen Studie resultieren, ohne verschobene Hypothesengrenze beurteilt; im Gegenteil. All das und noch viel mehr – da gab es, glaube ich, mal so ein Lied – zeigt hier auf, dass das, was Sie in dieser Studie gemacht haben, tatsächlich mit dem, was im Rapid Report steht, wenig zu tun hat.

Vielleicht, weil wir gerade bei dem Confounder-Thema sind, noch ein Detail dazu: Sie haben – und das benennen Sie in Ihrer Stellungnahme als sogenanntes unabhängiges Gutachten – ein Institut beauftragt, für Sie ein Gutachten zu erstellen, um die Evidenzkörper von Lanadelumab zu beurteilen. Wenn man sich diese Beurteilung anschaut, die auf der Basis eines Tools zur Beurteilung solcher Studien durchgeführt wird, was man nehmen kann, nicht nehmen muss, aber hier genommen worden ist, das sogenannte ROBINS-I-Tool, da findet sich in dieser ganzen Beurteilung kein einziges Wort „Propensity-Score“. Es wird überhaupt nicht darauf eingegangen, was eigentlich in dieser Studie primär geplant war. Es wird überhaupt nicht darauf eingegangen, dass es hier tatsächlich ein Problem mit fehlenden Confoundern gab. Das wird zwar erwähnt, es wird aber keine Schlussfolgerung daraus gezogen.

Was zum Beispiel auch nicht gemacht wird, ist, dass eine weitere wesentliche Frage, die in diesem Tool gestellt wird und die wir auch im Rapid Report gestellt haben – wie sind denn,

wenn sie schon erhoben worden sind, die Confounder operationalisiert, kann man denn etwas damit anfangen? – gar nicht beantwortet worden ist. Das möchte ich Ihnen nur an einem Beispiel illustrieren. Sie haben in der Befragung Vorerkrankungen/chronische Erkrankungen als sehr wichtig beschrieben, allerdings nicht alle, sondern insbesondere Autoimmunerkrankungen. Andere waren weniger wichtig, gar nicht wichtig, oder man konnte es nicht feststellen. Was Sie gemacht haben, ist: Sie haben alles in einen Topf geworfen, Sie haben einfach nur Ja/Nein, es gab eine Vorerkrankung. Damit kann man keine vernünftige Confounder-Adjustierung machen, wenn sich hier eine solche Heterogenität bildet. Zudem schreiben Sie in Ihrem Studienbericht: Aufgrund der unterschiedlichen Erhebung der Vorerkrankungen war das mit den beiden Studien nicht vernünftig vergleichbar; also unterschiedlich erhoben. Kein Wort dazu in Ihrem Dossier, kein Wort dazu in der vermeintlich unabhängigen Beurteilung, die übrigens nichts anderes gemacht hat, als das, was Sie gemacht haben, zu beurteilen, aber nicht zu beurteilen, was man sinnvollerweise machen würde.

Die Dinge, die Sie im Stellungnahmeverfahren gemacht haben – und dahin geht jetzt meine konkrete Frage, weil außer drei Leitlinien hier nichts zitiert worden ist: Wo ist die klinische Evidenz? Wo ist die Studienevidenz dafür, dass das, was Sie hier gesagt haben – aufgrund der Wechselwirkungen spielen bestimmte Confounder keine Rolle oder sind abgedeckt –, so ist, also bitte Zitate. Eine weitere Frage – Da bleibt ein Confounder übrig, von dem Sie behaupten, er hat keine Auswirkungen auf die Attackenrate. Eine Ihrer Expertinnen, die heute anwesend ist, ist eine Koautorin einer Arbeit im Jahre 2011, die eine Untersuchung an mehr als 100 Patienten und Patientinnen zitiert hat, wo ein solcher Zusammenhang beschrieben worden ist: Basiswerte im Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung. Aus dem Jahre 2018 findet man nach einer relativ einfachen Suche eine weitere Untersuchung. Wo ist die systematische Evidenz zum Zusammenhang der Basiswerte zu C1-Esterase und zu der Schwere der Krankheit bzw. der Häufigkeit der Attacken, weil Sie behauptet haben: Dazu gebe es nichts. Wie gesagt, man findet das relativ einfach. Mich würde interessieren, welche systemische Übersicht Sie dazu herangezogen haben, um das zu behaupten. – Zwei Fragen also.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wer mag dazu etwas sagen? Herr Schwenke hat sich auf alle Fälle zur methodischen Fragestellung gemeldet. – Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Takeda): Vielleicht fange ich einmal an. Es waren nicht nur zwei Fragen, sondern hochgeschätzt zehn Punkte, die Sie jetzt aufgebracht haben. Vielleicht erst einmal zum Confounder und zum Auffinden der Confounder insgesamt: Es gab, wie im prospektiv geplanten SAP schon beschrieben, eine Literaturrecherche, es gab Interviews mit klinischen Experten. Anhand dieser Gesamtevidenz wurde abgeleitet, welche Confounder in diesem Fall relevante Confounder sind. Da wurde auch eine Priorisierung vorgenommen, das heißt, es wurde priorisiert: Was sind wirklich sehr wichtige Confounder? Das waren die vier, die letztendlich unter den sieben waren, die berücksichtigt werden konnten. Dazu gab es noch andere Confounder, die in der Tat von den Klinikern als weniger relevant dargestellt wurden.

Dazu haben wir in der Stellungnahme die Analyse nachgereicht, wie die Wechselwirkungen aussehen. Wechselwirkungen sind deshalb wichtig, weil wir eine Regressionsanalyse machen, weil Regressionsanalysen, ich glaube, da kann man jedes Schulbuch in der Statistik zitieren, wichtig sind. Wenn man in eine Regressionsanalyse mehrere Faktoren einbezieht, die miteinander in hoher Wechselwirkung stehen, dann ist die Regressionsanalyse nicht interpretierbar, weil sich die Faktoren gegenseitig Signifikanz wegnehmen. Deshalb muss man, bevor man eine Regressionsanalyse macht, erst einmal schauen, welche Wechselwirkungen es gibt. Wenn zwei Faktoren hoch korreliert sind, muss man sich überlegen, welche dieser beiden man in die Analyse aufnimmt. Das ist Basiswissen.

Jetzt geht es darum: Wie ist das mit dem Propensity Scoring? In dem Analyseplan wurde ein Entscheidungsbaum dargestellt. Im ersten Schritt wurde untersucht, ob ein Propensity-

Scoring möglich ist. Wir haben das untersucht, wir haben die Analysen gemacht, wir haben gesehen: Es gibt eine Strukturungleichheit, die gegen ein Propensity-Scoring spricht. Das heißt: Hier haben wir gemäß den Anforderungen, die man für Propensity-Score-Analysen macht, geschaut, wie die Strukturgleichheit ist, haben gesehen, sie ist nicht gegeben, deshalb – das haben wir dann im Modul IV geschrieben – haben wir das Propensity-Scoring verworfen. Es gab aber im SAP dann die Möglichkeit: Wenn die Strukturungleichheit da ist, dass man auf die Regressionsanalyse übergeht, weil hier die primäre Idee nicht ist, eine Strukturungleichheit aufzuheben, wie es das Propensity-Scoring machen möchte, sondern den Effekt zu schätzen, indem man die Confounder als Kovariat in das Modell aufnimmt. Was man da macht, ist, dass man eine gewisse Überlappung braucht, aber die gewisse Überlappung, die man braucht, haben wir in den Daten in der CET-Studie; denn nur dann ist auch eine Abschätzung des Effektes möglich. Das heißt, hier ist eine Regressionsanalyse in der Tat genau das, was man machen sollte, wenn Propensity-Scoring nicht geht.

Ansonsten möchte ich für die spezifischen Fragen an Herrn Berkemeier übergeben, wenn Sie erlauben, Frau Behring.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Genau. Herr Berkemeier, vielleicht noch etwas zur systematischen Recherche.

Herr Berkemeier (Takeda): Vielen Dank. – Herr Kaiser, Sie hatten Fragen zur Methodik der Erhebung der Confounder und insbesondere der Wechselwirkungen sowie zur Operationalisierung einiger der Confounder gestellt. Sie haben völlig recht, oder es ist auch schon angesprochen worden: Die Erhebung der Confounder ist in einem ersten Schritt über systematische Literaturrecherchen erfolgt, die recht ausführlich im Anhang zum SAP dargestellt sind. Da sind auch alle Quellen genannt, woraus die Identifikation erfolgte. In einem zweiten Schritt erfolgte dann eine Validierung dieser Confounder mit klinischen Experten in Form eines Experten-Workshops, in dem insbesondere die Kategorisierung als wichtig oder weniger wichtig erfolgte. In dem gleichen Format, das heißt, in einem Experten-Workshop, ist auch die Diskussion der Wechselwirkung erfolgt. Das heißt, die im Rahmen der Stellungnahme eingereichte Analyse zu den Wechselwirkungen basiert auf klinischem Expertenwissen, aber eben auf Grundlage der systematischen Recherche zur Confounder-Identifikation.

Vielleicht noch kurz ein Wort zur Operationalisierung von Confoundern: Im Rahmen des Experten-Workshops wurde auch der Aspekt diskutiert, inwiefern die anhand der vorliegenden Daten durchführbare Operationalisierung einiger Confounder, zum Beispiel der chronischen Erkrankungen, für eine Confounder-Adjustierung im konkreten Anwendungsgebiet und für den konkreten Fall dieser Studie adäquat ist. Das Ergebnis war, dass die hier gewählte Operationalisierung adäquat ist.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Direkt dazu Herr Kaiser, wahrscheinlich zur Operationalisierung.

Herr Dr. Kaiser: Ja, nicht nur zur Operationalisierung, sondern ich meine, Herr Schwenke, ich kann verstehen, dass man Wechselwirkungen untersucht, und Sie haben auf Lehrbücher hingewiesen. Da muss ich mich fragen, warum das nicht Gegenstand der ersten Analyse war. Das heißt, Sie sind potenziell in ein Problem hineingelaufen, das Sie nicht beantwortet haben.

Vielleicht noch eine Nachfrage, Herr Berkemeier. Ich verstehe es noch nicht. Sie sagen jetzt, Sie haben das auf Basis der Literaturrecherche gemacht. Ihre Literaturrecherche erfolgte doch mit einem ganz anderen Ziel, nämlich erst mal zur Confounder-Identifikation. Ganz konkret noch mal die Frage; bitte unter Benennung der Zitate, gerne auch als Zitatnummer im Anhang des SAP: Welche Zitate haben Sie herangezogen, um diesen Interaktions-Wechselwirkungsbaum aufzubauen, der jetzt in der Stellungnahme steht?

Meine zweite Frage zu den Basisdaten C1-Esterase blieb unbeantwortet. Hier gibt es Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen diesem Wert und der Schwere der Erkrankung zwischen Attacken zeigen, teilweise zitiert von einer Ihrer beiden Expertinnen im Jahre 2011 mit neuen Untersuchungen. Welche konkrete systematische Übersicht zu diesem Confounder, den Sie bis zum Schluss nicht heranziehen können, haben Sie herangezogen, um zu behaupten, dass der keinen Einfluss hat? Diese beiden Fragen bitte noch mal.

Herr Berkemeier (Takeda): Herr Kaiser, vielleicht ist meine Antwort durch Sie missverstanden worden. Die Identifikation der Confounder ist systematisch erfolgt. Die Erhebung der Wechselwirkungen ist genau wie die Beurteilung der Wichtigkeit der Confounder in Form eines Experten-Workshops geschehen.

Zur Frage nach der Relevanz des Confounders der C1-Inhibitor-Funktionsaktivität – auch das war ein ganz wichtiges Thema in diesem Experten-Workshop –: Nach meinem Verständnis gibt es gewisse Interaktionen in gewissen Bereichen der Funktionsaktivität. Es gibt allerdings auch nicht gezeigte Zusammenhänge in anderen Bereichen, sodass das Ergebnis insgesamt nicht ganz eindeutig ist. Ich denke, an der Stelle können die klinischen Experten aus ihrer Erfahrung sicherlich erheblich mehr sagen, als ich das kann.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Zu Zitaten kommt es wahrscheinlich nicht mehr. Vielleicht können Sie noch etwas dazu sagen, wie es kommt, dass der Baseline-Wert der C1-Esterase im Zusammenhang mit der Attackenschwere jetzt doch nicht herangezogen worden ist. Das ist nach meinem Gefühl bis jetzt noch unbeantwortet.

Herr Berkemeier (Takeda): Ich denke, wir müssen hier unterscheiden. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme eine Analyse der Wechselwirkungen nachgelegt. Was wir im Rahmen der Stellungnahme nicht getan haben, ist, eine neue Adjustierung für Confounder vorzulegen. Wir konnten in den Daten die Mehrheit der als klinisch relevant erachteten Confounder adjustieren, wir konnten aber nicht alle adjustieren, weil sie in den Daten zum Teil nicht verfügbar waren. Das heißt, im Rahmen der Stellungnahme wurden keine Daten nachgereicht, um diesen Effekt zu adjustieren, sondern wir haben uns auf der Basis eines Experten-Workshops angeschaut, welche Interaktionen zwischen Confoundern vorliegen. Diese Interaktionen wurden dargestellt. Man sieht, dass eine erhebliche Wechselwirkung zwischen fast allen der abgebildeten mit den nicht abgebildeten Confoundern besteht, aber wir haben auch gezeigt, dass für diesen einen Confounder, die C1-Funktionsaktivität, keine Wechselwirkung zu den abgebildeten Confoundern existiert und das entsprechend transparent dargestellt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich würde das Thema gerne beenden. Aber jetzt hat Herr Kaiser noch eine Frage an die Experten. In dem Zusammenhang mit den Confoundern, oder etwas Neues?

Herr Dr. Kaiser: Ja, es geht auch ganz schnell, nämlich weil Herr Berkemeier eben gesagt hat, die Experten hätten auch die Operationalisierung beurteilt und gesagt, das wäre so in Ordnung. Meine Nachfrage ist: Sie haben in Ihrer Identifikation und Beurteilung die Komorbiditäten ganz wesentlich unterschiedlich bezüglich ihrer Bedeutung beurteilt, nämlich manche sehr wichtig, also zum Beispiel Autoimmunerkrankung, und andere überhaupt nicht wichtig. Heißt das trotzdem, dass, wenn der eine Patient – ich sage mal – etwas sehr Unwichtiges und der andere Patient eine Autoimmunerkrankung hat, dass Sie dann sagen, wenn bei beiden Ja steht, ist das inhaltlich, medizinisch dasselbe?

Herr Berkemeier (Takeda): Das – –

Herr Dr. Kaiser: Ich habe die Experten gefragt, Herr Berkemeier.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielleicht kann jemand von den Klinikern etwas zur Unterschiedlichkeit von Komorbiditäten sagen. Insbesondere ging es eben um Autoimmunerkrankungen. Kann jemand etwas dazu sagen? Typische Confounder. – Sie können das sonst gerne mitnehmen, und ich komme vielleicht am Ende noch einmal darauf

zurück. Es geht um die Beurteilung der Komorbiditäten als Confounder. – Ich komme noch einmal auf unsere Anfangsfragestellung zurück. Ich habe noch eine Meldung von Frau Teupen und von Frau Hager. Ich glaube, das war noch zu unterschiedlichen Aspekten. – Frau Teupen beginnt.

Frau Teupen: Wir haben noch eine kurze Frage aus Expertensicht zu den Vorher-Nachher-Vergleichen, die Sie eingereicht haben. Da gab es auch eine Kritik vom IQWiG, einerseits zu der unkontrollierten Gabe der C1-Esterase-Inhibitoren und zum anderen, dass in den vorgelegten Vorher-Nachher-Vergleichen keine Kategorie Nebenwirkungen berichtet wurde. Haben Sie dazu Daten, oder können Sie erläutern, warum das so ist?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Takeda): Bei den Vorher-Nachher-Vergleichen ist es so, dass das Versorgungsdaten sind. Das heißt hier sind, soviel wir wissen, keine unerwünschten Ereignisse erhoben worden. Aber es sind Kliniker hier, die die Studie durchgeführt haben. Vielleicht können die mehr dazu sagen, zumindest was die Charité-Daten und die Ulmer Daten angeht. Bei der HELP-Studie, bei der wir auch einen Vorher-Nachher-Vergleich haben, war es so, dass dort für die Vorbehandlung, sozusagen die C1-Inhibition, keine unerwünschten Ereignisse erhoben wurden, weil das vor Studieneinschluss war. Da haben wir in der Tat nur die HAE-Attacken, die wir für den Vorher-Nachher-Vergleich nutzen können. Es ist richtig, dass die C1-Inhibition vor Studienbeginn unkontrolliert ist, wir aber davon ausgehen, dass sie im Rahmen der klinischen Routine adäquat durchgeführt wurde, sodass die Patienten schon optimiert therapiert sind und man die HAE-Attacken, die man dort sieht, unserer Meinung nach zumindest als ergänzende Evidenz aufnehmen und gegen Lanadelumab vergleichen kann. In allen diesen Vergleichen – das haben wir im Modul IV in dieser einen Tabelle nebeneinander schön dargestellt, sieht man, dass die Effekte durch die Bank wirklich konsistent sind. Egal, wo man hinschaut, ist es die Halbierung der Anfallsrate. Insgesamt ist es die Zweidrittelreduktion der Effekte, die eine akute Therapie benötigen, und auch die lebensbedrohenden Attacken sind um 80 Prozent reduziert. Das sehen wir wirklich durch die Bank in allen Analysen, also sehr konsistent.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Das bleibt noch zu beurteilen. – Frau Teupen, war das die Beantwortung der Frage?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Hager.

Frau Hager: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu den unterschiedlichen HAE-Typen. In den klinischen Studien waren lediglich Patienten und Patientinnen mit HAE-Typ I und II eingeschlossen. Die Zulassung umfasst allerdings alle HAE-Typen. Meine Frage richtet sich an die Kliniker: Welches sind die Typen, die zusätzlich, also über den Typ I und Typ II, hinaus von der Zulassung umfasst sind, und welche Rolle spielen diese in der Versorgung? Mich würde auch interessieren, wie diese therapiert werden bzw. wo möglicherweise Unterschiede in der Therapie im Vergleich zu den Typen I und II in der Versorgung bestehen. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wer kann uns das beantworten, die Unterschiede der verschiedenen HAE-Typen? – Die Frage ging an die Kliniker. Frau Martinez Saguer oder Herr Greve?

Herr Prof. Dr. Greve (Universitätsklinikum Ulm): Ich kann etwas dazu sagen: Letztendlich ist es so: Es gibt diese drei Typen bzw. es gibt die zwei Typen mit einer Einschränkung des C1-Esterase-Inhibitors, und der Typ III geht mit einem normalen C1-Esterase-Inhibitor einher. Die Akuttherapie ist derzeit meines Wissens nur für den Typ I und Typ II zugelassen, für Typ III Off Label, Typ III ist deutlich seltener als die anderen beiden Typen. Häufigster Typ ist der Typ I, und der geht eben auch mit einem C1-Esterase-Inhibitormangel einher. Ich glaube, dass die Daten aktuell nicht ausreichend vorliegen, um den Typ III hier mit beurteilen zu können und dazu etwas zu sagen. Das muss man ganz klar sagen. Bei uns in der Klinik gibt es

einen Patientinnen, der mit Lanadelumab behandelt wird, aber ansonsten glaube ich nicht, dass die Daten ausreichen, um dazu etwas zu sagen. Dieser Patient ist unter der Therapie mit Lanadelumab attackenfrei, aber trotzdem ist das ein Einzelfall.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Hager, war das für Sie ausreichend?

Frau Hager: Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Gut. – Ich komme noch einmal auf die Frage zu dem Experten-Workshop zurück. Ich weiß nicht genau, welche Experten daran teilgenommen haben, aber vielleicht sind welche hier. Es geht um die Einteilung von Komorbiditäten nach wichtig und nicht wichtig. Vielleicht kann jetzt jemand etwas dazu sagen. – Frau Martinez Sagner, bitte.

Frau Dr. Martinez Sagner (HZRM): Ich könnte etwas dazu sagen. – Es ist nicht ganz einfach, die Frage zu beantworten. Es geht darum, welche Komorbiditäten wir haben. Wir haben zum Beispiel in der Vergangenheit gesehen, dass eine Autoimmunthyreoiditis, die gehäuft bei Frauen auftritt, einen Einfluss auf das Krankheitsbild hat, das heißt auf die Attackenhäufigkeit. Andere hatten wiederum weniger Einfluss. Das ist das, was ich dazu sagen kann, was einen Einfluss auf das Krankheitsbild haben könnte und hat. Das haben wir gesehen. Wenn wir von Komorbiditäten sprechen, müssen wir nicht nur die Autoimmunerkrankungen bedenken, sondern auch die Lymphom-proliferativen und die malignen Erkrankungen, die einen sehr starken Einfluss auf das Krankheitsbild haben. Ich weiß nicht, ob ich damit die Frage richtig beantwortet habe. Man kann nicht jeder Komorbidität die gleiche Stärke geben. Aber es gibt einige, die einen Einfluss auf das Krankheitsbild, auf die Verstärkung der Attacken, die Häufigkeit haben, zumindest haben wir das in der klinischen Erfahrung gesehen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Also, unberücksichtigt sollten sie nicht bleiben. – Jetzt eine Rückfrage an Herrn Kaiser. Das war eine Meldung dazu, oder?

Herr Dr. Kaiser: Ich kann kurz etwas dazu sagen. Frau Martinez, ich meine, Sie bestätigen genau das, was eigentlich in dem ursprünglichen Workshop gesagt wurde. Mein Punkt war, dass das aber in der Studie so umgesetzt wurde, dass eben doch alles in einen Topf geschmissen wurde, egal, ob diese Komorbiditäten einen bekannten Einfluss haben oder nicht. Ich halte es nicht für sachgerecht, dass man sagt: Jemand, der eine Autoimmunerkrankung, eine Thyreoiditis, hat, wird bezüglich des Einflusses auf die Attacken genauso behandelt wie jemand, der eine Komorbidität hat, wo der Einfluss praktisch nicht oder kaum gegeben ist. Das ist durch diese einfache Ja/Nein-Operationalisierung gemacht worden. Das ist überhaupt nicht sachgerecht, einmal abgesehen davon, dass der Hersteller in seiner Analyse selber beschreibt, dass er die Komorbiditäten zwischen den beiden Studien nicht gleichermaßen vernünftig aufbereiten und feststellen konnte. Das geht einfach so nicht, das ist ein weiterer Punkt, um Herrn Schneeweiss zu zitieren, der solche Analysen auch durchführt: „Wenn wir mit den Analysen etwas anfangen wollen, dürfen wir solche Sachen nicht machen.“

Frau Dr. Martinez Sagner (HZRM): Darf ich trotzdem etwas dazu sagen? Ich denke, dass die Therapie mit Lanadelumab – – Wenn man sich die Komorbidität bei den Patienten und die Effektivität des Präparates oder die Behandlung mit Lanadelumab anschaut, muss ich nach meiner klinischen Erfahrung ehrlich sagen – – Ich war in der HELP-Studie, in der OLE-Studie, wir haben viele Patienten umgestellt, auch Patienten, die auf C1 Subkutan-Prophylaxe waren, und jetzt auf Lanadelumab. Da kann ich nicht sagen, dass da die Komorbiditäten der Patienten irgendwie einen Einfluss haben oder die Therapie abschwächen würden, im Gegenteil. Das sehe ich nicht. Wie gesagt, wir haben Patienten, die maligne Erkrankungen hatten und aus den Attacken nicht mehr herausgekommen sind, unter Lanadelumab eingestellt, und die Patienten sind wirklich attackenfrei. Natürlich sind die jetzt therapiert,

haben eventuell Chemotherapien oder Operationen, aber trotzdem geht es den Patienten sehr gut, und sie waren von Anfang an trotz dem, was sie hatten, ziemlich attackenfrei. Ich wollte nur sagen, da sehe ich den Einfluss auf die Effektivität der Therapie nicht, dass die Komorbiditäten einen Einfluss haben.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Gut. Ich denke, das Ganze muss noch mit Daten belegt werden. Ich würde sagen, eine letzte Frage, Herr Kaiser, dann würde ich gern die anderen Redner noch drannehmen. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Danke. – Ich hatte mich eigentlich zu einem anderen Punkt vorher gemeldet. Es geht aber, weil Sie, Frau Martinez, gerade die HELP-Studie erwähnt haben – – Darauf komme ich kurz zu sprechen, weil Herr Schwenke Größenordnungen von Effekten beschrieben hat, was Vorher-Nachher-Vergleiche, Konsistenz etc. betrifft. Ich meine, wenn man hier auf die Attackenrate schaut, die aus diesen – – Wenn man den naiven Vergleich zwischen den beiden HELP-Studien auf der einen Seite und der Studie zu dem C1-Esterase-Inhibitor auf der anderen Seite nimmt, dann haben wir folgende Situation: Die Patienten, die unter Lanadelumab eingeschlossen worden sind, starten mit einer Attackenrate von drei pro Monat und kommen auf 0,3 nach Behandlung. Die Patienten, die mit C1-Esterase-Inhibitor behandelt werden, starten mit einer Attackenrate von fünf pro Monat, also höher, und kommen auf 0,5. Das heißt, in beiden Fällen wird das um 90 Prozent reduziert. Wenn man also die Reduktion betrachten würde, gibt es überhaupt keinen Unterschied, nicht mal im naiven Vergleich. Zusätzlich kommt es dazu, dass in der HELP-Studie auch noch durch eine Run-In-Phase, in der die Prophylaxe unterbrochen worden ist – das war die Voraussetzung, an der Studie teilnehmen zu dürfen –, künstlich die monatliche Rate erhöht wurde. Vorher war sie nämlich bei ungefähr 1,8; das sieht man an den historischen Daten.

Frau Martinez, ich habe eine Frage, die mir bei der HELP-Studie aufgefallen ist. Sie sind eine der Koautoren dieser Publikation zur HELP-Studie. Das ist eine randomisierte Studie. Wenn ich mir aber die Basisdaten zu den Attackenraten anschau, finde ich, es ist sehr auffällig, dass unter Placebo die Attackenrate pro Monat vier beträgt und in dem hier betrachteten Arm, nämlich der zweiwöchentlichen Gabe von Lanadelumab in der 300er-Dosierung, nur bei zwei. Wenn man sich die Standardabweichung dazu anschaut, dann sieht man, dass hier der Abstand zwischen diesen beiden Gruppen – wie gesagt, in einer randomisierten Studie – etwa eine Standardabweichung ist. Das ist eine Welt für diese Basisdaten. Können Sie erklären, wie das zustande gekommen ist?

Frau Dr. Martinez Saguer (HZRM): Ich denke, dass es einfach eine multizentrische Studie ist. Es waren verschiedene Zentren, in denen die Patienten ausgesucht wurden. Die Attackenfrequenz sollte zwei pro Monat sein, und da ist es unterschiedlich. Ich denke, dass Zentren unterschiedlich Patienten eingeschlossen haben. Unser Zentrum zum Beispiel hat wirklich nur sehr schwere Patienten, die zum Beispiel mindestens zwei, manche sogar drei Attacken pro Woche hatten, eingeschlossen. Aber das war eben sehr unterschiedlich. Das könnte auch eine Erklärung sein, und es ist randomisiert, da weiß man nie, wo der eine, wo der andere hinkommt.

Herr Dr. Kaiser: Aber dann hat man ein Randomisierungsproblem.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Das wollte ich auch gerade sagen.

Frau Dr. Martinez Saguer (HZRM): Mehr kann ich dazu nicht sagen. Ich weiß, dass in anderen Zentren, international gesehen, die Attacken nicht so häufig waren.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich glaube, das bleibt trotz Randomisierung unerklärt, dass hier ein Unterschied ist. – Ich habe jetzt noch einige auf der Rednerliste. Ich hoffe, Herr Müller, Sie sind noch bei dem Thema, zu dem Sie sich äußern wollten, oder hat sich das mittlerweile erübrigt?

Herr Dr. Müller (Takeda): Das hat sich erübrigt, danke schön.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Greve hatte sich gemeldet. Ich glaube, das hat sich auch schon erübrigt.

Herr Prof. Dr. Greve (Universitätsklinikum Ulm): Hat sich erübrigt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Bickel hat sich noch mal gemeldet. Bitte, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wieso haben Sie ein Placebo-Studiendesgin gewählt, warum nicht einen Vergleich mit einem C1-Esterase-Inhibitor?

Frau Dr. Fanter (Takeda): Es war so, dass in Vorbereitung zur Zulassungsstudie Gespräche mit den internationalen Zulassungsbehörden, der FDA und auch der EMA, geführt wurden. Wir haben uns als Hersteller mit den Zulassungsbehörden auf die bislang weltweit größte Studien im Bereich des hereditären Angioödems verständigt, um den Zulassungsanforderungen zu genügen. Für diesen Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweis wurde der placebokontrollierten Durchführung zugestimmt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Die Überraschung auf unserer Seite können Sie sich sicherlich trotzdem vorstellen. – Frau Bickel, war das für Sie Erklärung genug?

Frau Bickel: Es ist, wie es ist. Es ist aber auch nichts geplant?

Frau Dr. Fanter (Takeda): Es laufen verschiedene klinische Studien mit Lanadelumab, darunter Phase-III-Studien in angrenzenden Anwendungsgebieten, auch Phase-IV-Studien, die vornehmlich die Lebensqualität bei den Patienten untersuchen. Es sind allerdings keine randomisierten kontrollierten Studien gegenüber der Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor geplant, und dementsprechend muss ich diese Frage mit Nein beantworten. Ob das Ganze in der Praxis möglich wäre, können die Kliniker möglicherweise besser einschätzen. Letztlich haben wir aber für dieses Nutzenbewertungsverfahren sehr umfassende vergleichende Evidenz gegenüber der zVT vorgelegt, die konsistent sehr robuste Effekte zugunsten Lanadelumab im Vergleich zur zVT in Bezug auf die Häufigkeit der HAE-Attacken, der behandlungsbedürftigen Attacken, der lebensbedrohlichen Kehlkopfatacten und sogar der Lebensqualität vorweisen kann.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Gut. Vielen Dank. – Ich möchte gerne die restliche Zeit dazu verwenden, noch die möglichen Statements und Fragen zu beantworten. Herr Schwenke, sehen Sie es mir nach, wenn ich erst eine Frage vom GKV-Spitzenverband vorziehe. – Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Ich wollte gerade im Chat schreiben: Ich ziehe zurück. Frau Bickel hatte meine Frage gestellt. Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Wunderbar. – Dann Herr Schwenke. Sie haben sich gemeldet und dürfen gern noch einmal Ihre Positionierung sagen.

Herr Dr. Schwenke (Takeda): Ganz kurz nur zu dem, was Herr Kaiser zu den Attackenraten in der HELP-Studie gesagt hat: Es ist in der Tat so: Wir sehen hier sehr wohl, dass es in gewisser Weise Unterschiede zwischen den Populationen gibt, weshalb man die Adjustierung mit den Confoundern machen muss. Wir haben, glaube ich, schon ausführlich diskutiert, dass die Confounder-Adjustierung nötig ist, dass die Confounder-Adjustierung auch so, wie wir sie gemacht haben, adäquat ist. Wichtig ist: Man muss adjustieren, damit man die Effekte wirklich beurteilen kann. Deshalb haben wir zum Beispiel die Vorher-Nachher-Vergleiche dazu genommen, um die Konsistenz der Ergebnisse zu zeigen. Das heißt, wir sehen aus der Versorgung diesen Effekt, der in der gleichen Größenordnung wie das ist, was wir in der PATCH-Studie gesehen haben. Das haben wir sozusagen als Unterstützung, als Untermauerung des Effektes mit aufgeführt, um zu zeigen: Ja, die PATCH-Studie ist nicht ideal, aber sie zeigt schon einen Effekt von Lanadelumab gegenüber C1-Inhibitor-Prophylaxe. Genau diesen Effekt sehen wir auch in der Versorgungsstudie.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank dafür. – Habe ich jetzt alle aus der Rednerliste? – Herr Kaiser, war noch etwas bei Ihnen? – Nein. Dann würde ich gerne noch einmal Frau Martinez die Gelegenheit geben. Ganz am Anfang hatte ich Sie unterbrochen, es ging um den Unterschied von C1-Inhibitoren, nämlich die unterschiedliche Darreichungsform. Es wurde sich hier nur auf eine Darreichungsform beschränkt. Vielleicht können Sie noch etwas dazu sagen.

Frau Dr. Martinez Saguer (HZRM): Ich kann mich nur meinen Vorrednern, meinen klinischen Kollegen, anschließen. Auch wir haben Patienten auf i.v.-Prophylaxe gehabt, die dann auf Lanadelumab gewechselt haben, weil diese Patienten alle drei oder vier Tage bzw. wir die Intervalle auf drei bzw. zwei Tage adjustieren mussten, die Patienten immer noch Durchbruchattacken hatten. Ich kann nur bestätigen, was Frau Aygören gesagt hat. Wenn diese Patienten auf Lanadelumab umgestellt werden, verbessert sich die Lebensqualität deutlich, und der Angioödem-Kontrolltest zeigt, dass sie auch ihre Erkrankung deutlich verbessert sehen. Bei vielen Patienten kann man die Gaben der Intervalle sehr schnell auf alle drei bzw. vier Wochen ausdehnen. Es ist ein großer Unterschied, wenn ich nur alle vier Wochen eine Therapie brauche und ansonsten attackenfrei bin, anstatt unter Umständen zweimal oder sogar dreimal die Woche eine intravenöse Therapie zu benötigen. Dann kann man sich gut vorstellen, dass die subkutane Therapie aller vier Wochen für den Patienten eine deutliche Verbesserung in jeder Beziehung bedeutet. – Das ist das eine.

Dass die subkutane Therapie mit dem C1-Inhibitor-Konzentrat – – Wir haben damals mit zehn Patienten an der OLE-Studie teilgenommen, die alle zweimal die Woche subkutan, entweder 40 oder 60 Einheiten pro kg erhalten haben. Diese Patienten waren in diesem einen Jahr attackenfrei. Ich habe sehr wenig klinische Erfahrung mit der subkutanen Therapie, also der Möglichkeit, die jetzt zugelassen wurde. Wir haben aber trotzdem einige Patienten. Das sind Patienten, die eine Schwangerschaft haben oder schwanger werden möchten. Trotzdem muss man sagen: Wenn ich das vergleiche, ist es schon ein viel größerer Aufwand für den Patienten, ob ich alle zwei oder vier Wochen oder drei oder vier Wochen eine Therapie durchführe, vollkommen frei von Attacken bin und mich wie ein gesunder Mensch fühle, oder ob ich das zweimal die Woche machen muss, weil ich sonst weiterhin Attacken bekommen würde. Die Wirksamkeit der subkutanen Therapie C1 ist auch sehr gut, da gibt es nichts zu sagen, aber wenn man die Krankheitslast und die Lebensqualität mitbewertet und misst, dann hat die subkutane Therapie alle zwei, drei oder vier Wochen ein deutlich besseres Ergebnis. Das sind meine klinischen Erfahrungen von all dem, und die Patienten sind sehr zufrieden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank für diesen Experteneinblick. Trotzdem wäre es schön gewesen, hätten wir einen entsprechenden direkten Vergleich gehabt. Dann wäre das für uns leichter zu beurteilen.

Ich sehe keine Frage mehr im Chat. Vielleicht letzte Gelegenheit, ansonsten würde ich Frau Fanter bitten, die letzte Stunde noch einmal zusammenzufassen. Bitte, Sie haben das Wort, Frau Fanter.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Vielen Dank für die Gelegenheit. – Selbstverständlich nutze ich sie gerne, um die heutige Anhörung abzuschließen. Insgesamt hoffe ich, dass sowohl unsere Stellungnahme als auch die heutige Anhörung dazu beigetragen haben, Ihre offenen Fragen zu klären, die sehr reichhaltig waren, insbesondere in Bezug auf die Methodik, die Confounder-Identifikation und auch die Rolle in den vorgelegten Analysen mit der PATCH-Studie und auch, um den patientenrelevanten Stellenwert der Lanadelumab-Patientenbehandlung in dieser seltenen Erkrankung im Vergleich zur Langzeitprophylaxe mit dem Wirkstoff C1-Esterase-Inhibitor noch besser zu verstehen.

Ich möchte gerne einige zentrale Punkte hervorheben. Lanadelumab – das haben wir gerade abschließend sehr gut gehört – deckt eindrucksvoll einen Versorgungsbedarf, der trotz

existierender Therapiealternativen in der HAE-Prophylaxe bestand. Unter Lanadelumab wird eine Krankheitskontrolle erreicht, wie sie für die Patienten vorher nicht vorstellbar war.

Zweitens. Über alle vorgelegten Studien des Evidenzkörpers hinweg, sowohl der PATCH-Studie als auch der Vorher-Nachher-Vergleiche, zeigen sich die positiven Effekte von Lanadelumab konsistent und robust. Nicht nur die Häufigkeit der HAE-Attacken wird statistisch signifikant um mindestens die Hälfte reduziert, akut behandlungsbedürftige Attacken sogar um zwei Drittel und die potenziell lebensbedrohlichen Kehlkopfattacken sogar um 80 Prozent, sondern auch die Lebensqualität wird deutlich und signifikant verbessert. Dabei ist die Behandlung gut verträglich, wie schon im ersten Verfahren festgestellt wurde.

Drittens. Die Krankheitskontrolle unter Lanadelumab ist so verlässlich, dass die Patienten ein fast normales Leben führen können, wie Frau Dr. Martinez abschließend bestätigt hat. Unter Berücksichtigung der vorgelegten Evidenz im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT, der Prophylaxe mit dem Wirkstoff C1-Esterase-Inhibitor und der gezeigten Vorteile für die Patienten sowohl im Bereich Morbidität als auch hinsichtlich der Lebensqualität sehen wir für Lanadelumab insgesamt einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Es wird gemäß AM-Nutzenverordnung eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. – Wir bedanken uns für die heutige Diskussion.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Auch wir bedanken uns. Dem G-BA bleibt jetzt, das Ausmaß des Zusatznutzens zu beurteilen, auch auf der Basis dieser Anhörung. Ich danke Ihnen allen für Ihre Teilnahme und wünsche allen noch einen angenehmen Nachmittag. – Für die Mitglieder des Unterausschusses geht es in einer Minute weiter mit der nächsten Anhörung. Bitte erneut einloggen. Auf Wiederhören!

Schluss der Anhörung: 15:02

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-279 Lanadelumab

Stand: Januar 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Lanadelumab Langzeitprophylaxe von Patienten mit hereditärem Angioödem

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lanadelumab	<u>Geplantes Anwendungsgebiet lt. Beratungsanforderung:</u> Langzeitprophylaxe von über 12-jährigen Patienten mit hereditärem Angioödem (Injektion s.c.)
C1-Esterase- Inhibitor B06AC01 Cinryze®	Behandlung und vor einem medizinisch indizierten Eingriff durchgeführte Prophylaxe von Angioödem-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (2 Jahre und älter) mit hereditärem Angioödem (HAE). Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) mit schweren und wiederkehrenden Attacken eines hereditären Angioödems (HAE), bei denen orale prophylaktische Behandlungen nicht vertragen werden oder keinen ausreichenden Schutz bieten, oder bei Patienten, die sich mit wiederholten Akutbehandlungen nur unzureichend therapieren lassen.
Tranexamsäure B02AA02 Cyklokapron® Filmtabletten	Zur Vorbeugung des Auftretens von Ödemen bei hereditärem Angioödem (Schwellungsneigung im Unterhautgewebe an verschiedenen Körperstellen sowie Schleimhäuten, einschließlich Kehlkopf und Rachen).

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	4
Indikation:.....	4
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	6
Cochrane Reviews	6
Systematische Reviews.....	6
Leitlinien	10
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	16
Literatur	18
Anhang.....	19

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Angioödem* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.11.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 134 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 3 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Langzeitprophylaxe von über 12-jährigen Patienten mit hereditärem Angioödem

Abkürzungen:

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
C1-INH	C1 esterase inhibitor
DAHTA	DAHTA-Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HAE	Hereditäres Angioödem
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LTP	Long-term Prophylaxis
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

Systematische Reviews

<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2015 [2].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>1. What is the clinical effectiveness of C1 esterase inhibitor as prophylaxis against hereditary angioedema attacks?</p> <p>(2. What is the cost-effectiveness of C1 esterase inhibitor as prophylaxis against hereditary angioedema attacks?)</p> <p>(3. What are the evidence-based guidelines for the prophylactic use of C1 esterase inhibitor in hereditary angioedema?)</p>
<p>C1 Esterase Inhibitor for Prophylaxis against Hereditary Angioedema Attacks: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with hereditary angioedema (HAE) Intervention: prophylactic C1 esterase inhibitor Komparator: Active comparators (e.g., on-demand C1 esterase inhibitor, Firazyr [icatibant], Kalbitor [ecallantide], Ruconest [C1 esterase inhibitor –recombinant], attenuated androgens [e.g., danazol, oxandrolone], tranexamic acid); Placebo; No treatment; No comparator Endpunkt: - Clinical effectiveness (e.g., symptom reduction/management, time to symptom relief) - Safety (e.g., anaphylaxis, headache, GI symptoms, thromboembolic events, increased pain associated with HAE attacks)</p> <p>Recherche: A limited literature search was conducted on key resources including PubMed, The Cochrane Library, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD), and ECRI databases, Canadian and major international health technology agencies, as well as a focused Internet search. The search was also limited to English language documents published between January 1, 2010 and March 24, 2015.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 publications (one systematic review⁸, one crossover randomized controlled trial (RCT),⁹ and nine non-randomized studies¹⁰⁻¹⁸)</p>

	<p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - systematic reviews: Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) tool, - randomized and non-randomized studies: Downs and Black checklist (Downs et al. J Epidemiol Community Health. 1998 Jun;52(6):377-84.) - guidelines: AGREE II instrument
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien:</p> <p>Overall, the included studies had major limitations, including small patient populations and lack of comparator data. Findings from the included studies must be interpreted with caution. (Details siehe Anhang)</p> <p>High quality systematic reviews and randomized controlled trials were lacking.</p> <p><u>Findings from the Systematic Review⁸:</u></p> <p>Meta-analysis was not possible.</p> <p>For long-term prophylaxis use, a reduction in symptom intensity was reported by one prospective cohort study, where 14 patients received C1-INH as LTP for an average of nine years (93.3% of attacks were considered severe without the use of prophylaxis, compared to 3.8% with prophylaxis). A decrease in attack frequency was reported by another prospective cohort study, where 15 out of 30 patients who before treatment had previously experienced one or two attacks per week did not report any HAE attacks while on LTP (C1-INH two to three times per week). A retrospective study reported no episodes of HAE for two pregnant patients (500 U of pdC1-INH administered intravenously, once per week). An additional five cases studies reported adequately controlled HAE with the use of LTP C1-INH.</p> <p>Based on the limited evidence, the study authors concluded that C1-INH was effective at reducing the severity and number of HAE attacks.</p> <p><u>Findings from the Randomized Study⁹</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 24 patients, 22 completed (11 C1 inhibitor, 11 placebo) - normalized average number of attacks during 12 week period: 6.26 for C1 inhibitor, and 12.73 for placebo treatment. - mean severity of attacks: C1 inhibitor compared to placebo. 1.3 ± 0.85 vs. 1.9 ± 0.36, $P < 0.001$; on a three point scale with 1 indicating a mild attack, and 3 indicating a severe attack - duration of attacks: C1 inhibitor compared to placebo :2.1 ± 1.13

- vs. 3.4 ± 1.39 days, $P = 0.002$
- days of swelling C1 inhibitor compared to placebo: 10.1 ± 10.73 vs. 29.6 ± 16.9 , respectively, $P < 0.001$
- rescue therapy for acute attacks: 11 patients on C1 inhibitor prophylaxis required an average of 4.7 injections compared to an average of 15.4 injections for 22 patients on placebo ($P < 0.001$)
- Safety: 3 AEs were thought to be related to the study drug (lightheadedness, fever, and pruritus and rash)

Summary on safety:

Safety was also an outcome of interest for all studies, with one study¹⁸ reporting adverse events (AEs) with an unknown relationship to C1-INH use, and one study⁹ reporting AEs thought to be related to C1-INH use.⁹ Major depression and musculoskeletal chest pain were reported AEs with an unknown relationship to the C1-INH use; lightheadedness, fever, and pruritus and rash were AEs thought to be related to C1-INH use.⁹ A retrospective, post-hoc analysis of the RCT data for pediatric patients, reported two children with three AEs related to C1-INH use; these included nausea and headache, and infusion-site erythema.¹⁵ Zuraw and Kalfus¹⁸ reported serious AEs related to thromboembolic events, though there was no reported association with C1-INH use. Additionally, Busse et al.¹⁰ reported two patients with thromboembolic events.

References:

8. Bork K, Steffensen I, Machnig T. Treatment with C1-esterase inhibitor concentrate in type I or II hereditary angioedema: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2013 Jul;34(4):312-27.

9. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010 Aug 5;363(6):513-22.

10. Busse P, Bygum A, Edelman J, Lumry W, Machnig T, Martinez-Saguer I, et al. Safety of c1-esterase inhibitor in acute and prophylactic therapy of hereditary angioedema: findings from the ongoing international Berinert patient registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015 Mar;3(2):213-9.

15. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, Davis-Lorton M, Fitts D, Kalfus IN, et al. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr.* 2013 May;162(5):1017-22.

18. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med.* 2012 Sep;125(9):938-7.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

According to the identified studies and guideline, the use of C1-INH for the prophylaxis of HAE attacks is clinically effective and relatively safe. This includes its use as a short-term prophylactic before surgical or invasive procedures, or as a long-term prophylaxis agent. This was found for patients of all ages, including vulnerable patient populations such as pregnant women. However, due to the lack of high quality data, and lack of comparator or control data, there are many limitations and the findings should be interpreted with caution. The prophylactic use of C1-INH in clinical practice may depend on a patient's disease history, including responses to other therapies, attack severity, attack frequency, and exposure to known HAE attack

	triggers (i.e., surgical procedures).
--	---------------------------------------

Leitlinien

<p>Betschel, S. et al., 2014 [1].</p> <p>Canadian hereditary angioedema guideline</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: The objective of this guideline is to provide graded recommendations for the management of patients in Canada with HAE-1, HAE-2 and HAE-nC1INH. This includes the treatment of attacks, short-term prophylaxis, long-term prophylaxis, and recommendations for self-administration, individualized therapy, QoL, and comprehensive care.</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Canadian Hereditary Angioedema Guideline Committee (national and international experts, patient representatives), Conflict of interests published • systematic search of Ovid MEDLINE (1946-October week 1, 2013): 11 relevant randomized control trials and 34 lower-quality comparative studies without blinding or randomization were identified and included • evidence tables for each intervention • development of draft recommendations, draft approval by Committee Members, • formal consensus process at Consensus Conference for wording of recommendations, LoE and GoR <p>LoE /GoR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Each identified RCT was assessed by two reviewers for quality using the Cochrane Risk of Bias Tool • Non-randomized, non-blinded trials were considered to be Low quality evidence. • Levels of Evidence and Strength of Recommendation were adapted from the GRADE system
	<p>Empfehlungen</p> <p>Recommendation 14: Long-term prophylaxis may be appropriate for some patients to reduce frequency, duration and severity of attacks.</p> <p style="padding-left: 40px;">Level of Evidence: High (100% Agree)</p> <p style="padding-left: 40px;">Strength of Recommendation: Strong (100%)</p> <p>Recommendation 15: Attenuated androgens are effective for long-term prophylaxis in some patients.</p> <p style="padding-left: 40px;">Level of Evidence: Moderate (92% Agree, 4% Disagree, 4% Abstain)</p> <p style="padding-left: 40px;">Strength of Recommendation: Strong (90% Agree, 6%</p>

Disagree, 4% Abstain)

Clinical considerations

Controlled trials (none was randomized) and observational studies have demonstrated that treatment with 17-alpha-alkylated anabolic androgens, such as danazol, reduces the frequency and severity of HAE attacks [55-60].

Androgens can affect serum lipid levels, can be hepatotoxic resulting in hepatitis and have been associated with hepatocellular adenoma and, in very rare cases, carcinoma [58,61,62].

Virilising effects of androgen therapy can occur and include menstrual irregularities, masculinization, irreversible voice alteration, and hirsutism. Psychological side effects include emotional irritability and lability, aggressive behaviour and depression. Androgens are associated with interactions with several medications. They are contraindicated in pregnancy and during lactation, before puberty, and in patients with androgen-dependent malignancy and hepatitis [61,62].

Recommendation 16: Plasma-derived C1-INH is effective for long-term prophylaxis in some patients.

Level of Evidence: High (100% Agree)

Strength of Recommendation: Strong (100% Agree)

Clinical considerations

Controlled clinical trials have demonstrated that pdC1-INH used for prophylaxis in HAE-1 and HAE-2 reduces the number, duration and severity of attacks of angioedema [27,29].

Side effects reported in trials with pdC1-INH are minimal and include pruritus and rash, light-headedness, fever and severe thrombosis (10 cases in three years (2008-2011) in FDA registry of drug related adverse events [63].

Recommendation 17: Anti-fibrinolytics are effective for long-term prophylaxis in some patients.

Level of Evidence: Moderate (96% Agree, 4% Disagree)

Strength of Recommendation: Strong (86% Agree, 14% Disagree)

Clinical considerations

The benefit of the anti-fibrinolytic agent tranexamic acid was demonstrated in a randomized placebo controlled trial with 18 subjects aged 12 years and over taking 1 g of tranexamic acid three times a day [65], and a double-blind crossover study of epsilonamino-caproic acid in 9 patients aged 7 to 40 years resulting in these agents

being given a moderate level of evidence [66]. These data suggested that anti-fibrinolytic agents could be useful for LTP for HAE-1 and HAE-2.

The role in current long-term prophylaxis was felt to be justified only in some patient groups due to the lack of efficacy and the potential side effects at the dosage studied. Although not specifically studied in paediatric patients, it was felt, due to the concern of using attenuated androgens in this patient demographic, that anti-fibrinolytic agents could be considered.

Recommendation 18: It is not necessary to fail other long-term prophylaxis therapies before use of pdC1-INH for long-term prophylaxis is considered.

Level of Evidence: Expert Opinion (100% Agree)

Strength of Recommendation: Strong (100% Agree)

Clinical considerations

There is no recommended order or hierarchy for which therapies should be chosen for long-term prophylaxis. This should be based on the efficacy of the therapy, its side effects and safety, and the patient's preference. The participants were unanimous in their recommendation that should a patient require long-term prophylaxis they can be started on prophylactic pdC1-INH without need to be tried on other prophylactic therapies first.

Recommendation 19: There is insufficient evidence to make a recommendation for or against long-term prophylaxis for patients with HAE with normal C1-INH.

Level of Evidence: Very Low (100% Agree)

Strength of Recommendation: Insufficient Evidence (N/A)

There is some evidence that progesterone, anti-fibrinolytics and attenuated androgens may be efficacious in patients with HAE-nC1INH [12]. However, the data were of low quality and uniform recommendations could not be made regarding their use.

References:

12. Bork K: Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Immunol Allergy Clin N Am* 2013, 33:457–470.
27. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM: Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1-INH concentrate. *N Engl J Med* 1996, 334:1630–1634.
29. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J: Nanofiltered C1-INH concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010, 363:513–522.
55. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM: Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med* 1976, 23(295):1444–1448.
56. Hosea SW, Santaella ML, Brown EJ, Berger M, Katusha K, Frank MM: Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. *Ann Intern Med* 1980, 93:809–812.
57. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF: Clinical and biochemical effects of stanozolol therapy for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1981, 68:181–187.
58. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Hack E, Agostoni G, Agostoni A: Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 87:768–773.

	<p>59. Bork K, Bygum A, Hardt J: Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2008, 100:153–161.</p> <p>60. Fust G, Farkas H, Csuka D, Varga L, Bork K: Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. <i>Eur J Clin Invest</i> 2011, 41:256–262.</p> <p>61. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A: Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 1997, 99:194–196.</p> <p>62. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L: The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2010, 66:419–426.</p> <p>63. Gandhi PK, Gentry WM, Bottorff MB: Thrombotic events associated with C1 esterase inhibitor products in patients with hereditary angioedema: investigation from the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system database. <i>Pharmacotherapy</i> 2012, 32:902–909.</p> <p>65. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS: Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. <i>N Engl J Med</i> 1972, 287:452–454.</p> <p>66. Gwynn CM: Therapy in hereditary angioneurotic edema. <i>Arch Dis Child</i> 1974, 49:636–640.</p>
<p>Craig T et al., 2012 [3]. World Allergy Organization</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: The goal of this guideline is to provide clinicians and their patients with guidance for rational decisions in the management of HAE types 1 and 2 (HAE-1/2).</p>
<p>WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema</p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> - systematic searches of the MEDLINE and COCHRANE databases (January 1985 through September 2010) - Consensus Conference: expert group developed recommendations and agreed on the strength of these recommendations - International experts in HAE reviewed the Guidelines and provide feedback, suggestions and areas of dispute with the authors. - The guidelines were then reviewed by the official body of the WAO composed of the regional allergy societies. <p>LoE</p> <p>A, Randomized, double-blind, clinical trial of high quality (eg, sample size calculation, flow chart of patient inclusion, intention-to-treat analysis, sufficient sample size);</p> <p>B, Randomized clinical trial of lesser quality (eg, only single blind and limited sample size: at least 15 patients per study arm);</p> <p>C, Comparative trial with severe methodological limitations (eg, not blinded, very small sample size, and no randomization) or large retrospective observational studies;</p> <p>D, Adapted from existing consensus document or statement based on expert opinion voting during consensus conference.</p> <p>GoR</p> <ul style="list-style-type: none"> - strength of a recommendation followed the GRADE definition <p>Sonstige methodische Hinweise</p>

A WAO/EAACI update of the Guideline is currently in development.

Empfehlungen

- Long-term prophylaxis of HAE refers to the use of regular medication to prevent episodes of angioedema in patients with confirmed HAE-1/2. Long-term prophylaxis should be considered in all severely symptomatic HAE-1/2 patients taking into consideration the severity of disease, frequency of attacks, patient's quality of life, availability of resources, and failure to achieve adequate control by appropriate on-demand therapy.
- C1-INH concentrate or androgens can be used for long-term prophylaxis and the decision to use one over the other should depend upon contraindications, adverse events, risk factors for adverse effects, tolerance, response to intervention, and dose required to control attacks. None of the current prophylactic modalities are capable of preventing upper airway edema with certainty.^{39,42,43,46,76}
- Long-term prophylaxis with androgen derivatives is effective but must be regarded critically, especially on account of their androgenic and anabolic effects.

Recommendation 11

Before the initiation of long-term prophylaxis with androgens, measurements of complete blood count, urine analysis, liver function tests, lipid profile, assessment of cardiac risk factors, and liver ultrasound should be performed. While using androgens for long-term prophylaxis and for 6 months after stopping therapy, complete blood count, urine analysis, lipid panel, liver function tests, and blood pressure should be monitored every 6 months and an ultrasound of the liver should be done yearly to assess for adverse events associated with androgens and contraindications to androgens. Evidence grade: C, strength of recommendation: strong.

- Antifibrinolytics are not recommended for long-term prophylaxis because data supporting their efficacy are lacking. Nevertheless, they are widely used especially when androgens are contraindicated and may anecdotally have some benefit in a minority of patients. Side effects are usually minor. They include gastrointestinal upsets (can be reduced by taking the drug with food), myalgia/creatinine kinase elevation, and a theoretical risk of thrombosis. Contraindications/precautions include presence of thrombophilia or increased thrombotic risk or acute thrombosis.

References:

39. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:629–637.
42. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005;139:379–394.
43. Bowen T, Cicardi M, Bork K, Zuraw B, Frank M, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.*

	<p>2008;100(suppl 2):S30–S40.</p> <p>46. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. <i>Allergy Asthma Clin Immunol.</i> 2010;6:24.</p> <p>76. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. <i>J Investig Allergol Clin Immunol.</i> 2011;21:422–441; quiz 442–423.</p>
--	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 29.11.2017

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Angioedema] explode all trees
#2	(angioedema* or angio next edema* or angioedema* or angio next oedema* or Angioneurotic next Edema* or Angioneurotic next oedema* or giant next urticaria* or "HAE"):ti,ab,kw or (quincke* next edema* or quincke* next oedema):ti,ab,kw or (c1 and inhibitor* and deficienc*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	#1 or #2
#4	#3 Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 29.11.2017

#	Suchfrage
1	angioedema[MeSH Terms]
2	((((angioedema*[Title/Abstract] OR angio edema*[Title/Abstract] OR angioedema*[Title/Abstract] OR angio oedema*[Title/Abstract] OR Angioneurotic Edema*[Title/Abstract] OR Angioneurotic oedema*[Title/Abstract] OR giant urticaria*[Title/Abstract] OR "HAE"[Title/Abstract])) OR (quincke*[Title/Abstract] AND edema*[Title/Abstract])) OR (quincke*[Title/Abstract] AND oedema*[Title/Abstract]))
3	(C1[Title/Abstract] AND Inhibitor*[Title/Abstract] AND Deficienc*[Title/Abstract])
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	(#4) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
6	(#4) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
7	#5 OR #6
8	(#7) AND ("2012/11/01"[PDAT] : "2017/11/29"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 29.11.2017

#	Suchfrage
1	angioedema[MeSH Terms]
2	((((angioedema*[Title/Abstract] OR angio edema*[Title/Abstract] OR angiooedema*[Title/Abstract] OR angio oedema*[Title/Abstract] OR Angioneurotic Edema*[Title/Abstract] OR Angioneurotic oedema*[Title/Abstract] OR giant urticaria*[Title/Abstract] OR "HAE"[Title/Abstract])) OR (quincke*[Title/Abstract] AND edema*[Title/Abstract])) OR (quincke*[Title/Abstract] AND oedema*[Title/Abstract])
3	(C1[Title/Abstract] AND Inhibitor*[Title/Abstract] AND Deficienc*[Title/Abstract])
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
6	(#5) AND ("2012/11/01"[PDAT] : "2017/11/29"[PDAT])

Literatur

1. **Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hebert J, Kanani A, Keith P, et al.** Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10(1):50.
2. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** C1 esterase inhibitor for prophylaxis against hereditary angioedema attacks: a review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2015. [Zugriff: 29.11.2017]. (Rapid response report). URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/apr-2015/RC0650%20Prophylactic%20C1%20Esterase%20Inhibitor%20Final.pdf>.
3. **Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al.** WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J* 2012;5(12):182-199.

Anhang

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2015 [2]: C1 Esterase Inhibitor for Prophylaxis against Hereditary Angioedema Attacks: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines

Table A4: Strengths and Limitations of Systematic Reviews and Meta-Analyses using AMSTAR⁶	
Strengths	Limitations
Bork⁸	
<ul style="list-style-type: none"> • Clearly stated objectives and key research questions • Duplicate study selection and data extraction 	<ul style="list-style-type: none"> • No meta-analysis was performed • No appraisal of included studies was provided • Uncertain generalizability to C1-INH products other than Berinert (CSL Behring, Marburg, Germany) • Unclear search strategy (no MESH terms provided) • There was no exploration into publication bias

C1-INH = C1 esterase inhibitor

Table A5: Strengths and Limitations of Randomized Controlled Trials using Downs and Black⁵	
Strengths	Limitations
Zuraw⁹	
<ul style="list-style-type: none"> • Randomized, placebo-controlled trial, which allowed for comparison of C1-INH to a control group • Clearly stated objective, and primary outcomes 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients participating in the trial may not be representative of the source population, as inclusion criteria was a high frequency of HAE attacks • Findings may not be generalizable to the greater HAE population, as characteristics of patients participating in RCTs may differ from the other HAE patients • Possible confounding effect of baseline androgen therapy in 3/22 patients, with no further exploration in the main results • Uncertain blinding of patients and investigators

C1-INH = C1 esterase inhibitor; HAE = hereditary angioedema; RCT = randomized-controlled trial

Table A6: Strengths and Limitations of Clinical Studies using Downs and Black⁶	
Strengths	Limitations
Busse¹⁰	
<ul style="list-style-type: none"> • Clearly stated objective and main findings • Multicentre, multinational patient registry • Use of C1-INH by patients in the registry is likely reflective of clinical practice 	<ul style="list-style-type: none"> • Non-comparative, non-randomized study • External validity may be limited as the patient population was not ethnically diverse • Included data collected retrospectively, and subject to biases (e.g., recall or reporting bias) • Patients participating in the registry may not be representative of the greater HAE population, and as such, the registry may be subject to selection bias

Table A6: Strengths and Limitations of Clinical Studies using Downs and Black⁸

Strengths	Limitations
Nanda¹¹	
<ul style="list-style-type: none">Clearly stated objectives and patient characteristicsLarge survey of HAE patients	<ul style="list-style-type: none">Non-comparative, non-randomized studyHAE was self-reported and only the first 250 survey responses were included, this may subject the study to selection biasRecall bias may interfere with responders answersDefinition of short term prophylactic failure is vague and questions regarding failure may be misinterpreted by responders
Gavigan¹²	
<ul style="list-style-type: none">Clearly stated objectives and primary outcomesClearly stated study intervention, including dosing of C1-INH	<ul style="list-style-type: none">Non-comparative, non-randomized studySmall number of patientsRetrospective design may include biasesLong duration of study, and variable doses, may not be representative of current practice and have limited generalizabilityPossible confounding from a few patients with concomitant attenuated androgen use was not explored
Bernstein¹³	
<ul style="list-style-type: none">Clearly stated objective, primary outcomes, main findings, and adverse eventsPatients were followed for the same length of time, and reasons for discontinuation of study participants was clearly reported	<ul style="list-style-type: none">Not powered to determine drug efficacyOpen-label, non-randomized studyUncertain external validity as circumstances for drug administration (e.g. setting and dose) may not reflect clinical practice
Baker¹⁴	
<ul style="list-style-type: none">Clearly stated objectives and primary outcomesProvided adequate justification for lack of control or comparator (e.g., unethical considering vulnerable patient population)	<ul style="list-style-type: none">Open-label, non-randomized studySmall number of patientsLack of control group prevented any statistical analysis, descriptive statistics reportedUncertain external validity for other pregnant patients, as these patients were part of studies with other primary objectives (not related to pregnancy)
Lumry¹⁵	
<ul style="list-style-type: none">Clearly stated objective, primary outcomes, and main findingsProvided adequate justification for lack of control or comparator (e.g., unethical considering vulnerable patient population)	<ul style="list-style-type: none">Post hoc analysis of previous clinical trial data, including open-label, non-randomized dataNo comparison to placebo or other drugsUncertain external validity for other pediatric patients, as these patients were part of studies with other objectives (not related to pediatrics)

Table A6: Strengths and Limitations of Clinical Studies using Downs and Black⁶

Strengths	Limitations
Farkas¹⁶	
<ul style="list-style-type: none">Clearly stated objective, and interventionsComparison of intervention to other drugs	<ul style="list-style-type: none">Non-randomizedUncertain patient recruitment, which may result in selection bias and limited generalizability to other HAE patients
Grant¹⁷	
<ul style="list-style-type: none">Clearly stated objectives and study outcomes	<ul style="list-style-type: none">Post hoc analysis of previous clinical trial data, including open-label, non-randomized dataNo comparison to placebo or other drugsPossible recall bias, as case report forms were filled out post hoc by physicians
Zuraw¹⁸	
<ul style="list-style-type: none">Large number of patientsClearly stated objective, and primary outcomes	<ul style="list-style-type: none">Open-label, non-randomized studyNo comparison to placebo or other drugsUncertain patient recruitment, which may result in selection bias and limited generalizability to other HAE patients

C1-INH = C1 esterase inhibitor; HAE = hereditary angioedema