



Mündliche Anhörung

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

hier: Lanadelumab (D-1032)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. April 2024
von 15:15 Uhr bis 15:37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH**:

Frau Dr. Fanter

Frau Dr. Knop

Herr Dr. Hirche

Herr Dr. Müller

Angemeldete Teilnehmende des **Universitätsklinikums Ulm**:

Herr Prof. Dr. Greve

Frau Dr. Hahn

Angemeldete Teilnehmende des **Hämophilie Zentrums Rhein Main (HZRM)**:

Frau Dr. Martinez-Saguer

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Schleswig-Holstein**:

Herr PD Dr. Recke

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité – Universitätsmedizin Berlin**:

Herr Dr. Buttgereit

Angemeldete Teilnehmende der Firma **CSL Behring**:

Frau Dr. Witzer

Herr Jülich

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 15:15 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, Anhörungstag. Wir sind jetzt beim Wirkstoff Lanadelumab im Bereich Routineprophylaxe des hereditären Angioödems in der Altersgruppe zwei bis zwölf Jahre. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 15. März dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutischen Unternehmer Takeda, CSL Behring, Herr Professor Dr. Greve und Frau PD Dr. Hahn von der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, am Universitätsklinikum Ulm, Herr PD Dr. Recke von der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein am Standort Lübeck, Herr Dr. Buttgerit vom Institut für Allergieforschung an der Charité in Berlin, Frau Dr. Martinez-Saguer vom Hämophilie Zentrum Rhein Main sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Takeda müssten anwesend sein Frau Dr. Fanter, Frau Dr. Knop, Herr Dr. Hirche und Herr Dr. Müller, für das Hämophilie Zentrum Rhein Main Frau Dr. Martinez-Saguer, für das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Herr PD Dr. Recke, für die Charité – Universitätsmedizin Berlin Herr Dr. Buttgerit, für CSL Behring Frau Dr. Witzer und Herr Jülich sowie für den vfa Herr Bussilliat. – Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, auf den Wirkstoff, das Anwendungsgebiet und die Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht da für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Dr. Fanter (Takeda): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Dr. Fanter.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Danke schön. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Zunächst möchte ich Ihnen gerne das Takeda-Team in dieser Anhörung vorstellen. Herr Dr. Hirche kennt als Medical Advisor die Studienlage zum Wirkstoff Lanadelumab am besten. Frau Dr. Knop hat als Managerin Health Economics and Outcomes Research maßgeblich die epidemiologische Herleitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet durchgeführt. Herr Dr. Müller ist HTA-Manager und wird primär zu den vorgelegten Daten im Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme Stellung nehmen. Mein Name ist Lena Fanter. Ich leite das Team Evidence Generation and Value Demonstration bei Takeda.

Wir sind heute zum dritten Mal mit Lanadelumab hier in der mündlichen Anhörung. Sie alle wissen bereits, dass es sich bei dem hereditären Angioödem, kurz HAE, um eine seltene, genetisch verursachte Erkrankung handelt, die durch unvorhersehbare akute Attacken mit extrem schmerzhaften, entstellenden Schwellungen charakterisiert ist. Diese können in allen Bereichen des Körpers in unterschiedlicher Häufigkeit und Stärke auftreten und bis zu sieben Tage andauern. Im Kehlkopfbereich sind diese Attacken besonders dramatisch und können im Extremfall zum Erstickungstod führen. Dies stellt bei unbehandelten HAE-Patienten die häufigste Todesursache und vor allem bei Kindern aufgrund der anatomisch per se engen Atemwege eine sehr große Gefahr dar.

Auch wenn Attacken nicht tödlich verlaufen, beeinträchtigen sie massiv die Lebensqualität der Patienten. Dabei geht es nicht nur um die Entstellung und die starken Schmerzen, die im Bauchbereich häufig mit Geburtsschmerzen verglichen werden, sondern vor allem auch 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 Fahrradfahren oder mehrwöchige Reisen. HAE-Patienten entscheiden sich mitunter bewusst gegen eine Familie, um diese Erkrankung nicht weiterzuerben. Wenn sie sich aber für Kinder entscheiden, hat dies häufig eine permanente Angst um das Leben der Kinder zur Folge. Die Kinder werden in Betreuungseinrichtungen wie zum Beispiel Kindergarten oder Schule von Personen fremdbetreut, die in der Regel im Umgang mit der Symptomatik und der Akutbehandlung nicht vertraut sind. Neben der Angst der Eltern vor der nächsten plötzlich auftretenden und gegebenenfalls sogar lebensbedrohlichen Attacke besteht die zusätzliche Angst davor, dass das Kind nicht rechtzeitig eine notwendige Behandlung erfährt.

Für die jugendlichen und erwachsenen Patienten mit HAE, für die eine Langzeitprophylaxe infrage kommt, konnte der große therapeutische Nutzen von Lanadelumab in Bezug auf das Erreichen einer Attackenfreiheit sowie einer verbesserten Lebensqualität nicht nur im Rahmen der Zulassungsstudie HELP und deren Open Label Erweiterungsstudie eindrucksvoll gezeigt werden, sondern wurde mittlerweile auch in über fünf Jahren in der klinischen Versorgung bestätigt.

Heute sprechen wir jedoch über Kinder mit HAE im Alter von zwei bis unter zwölf Jahren, für die eine Langzeitprophylaxe in der individuellen Patientensituation indiziert ist. Dabei handelt es sich um eine sehr kleine Patientengruppe mit einem hohen therapeutischen Bedarf nach einer verlässlich wirksamen und sicheren HAE-Langzeitprophylaxe. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die Langzeitprophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor definiert, welcher jedoch nur partiell für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen ist, nur die intravenöse Applikationsform und auch erst ab sechs Jahren. Kinder unter sechs Jahren wurden bislang allenfalls Off-Label mit C1-Inhibitoren behandelt, sofern die Schwere der HAE-Erkrankung eine solche Prophylaxe erforderte.

Nicht zu unterschätzen ist im Rahmen dieser Therapieentscheidung die Last einer mehrmals wöchentlichen intravenösen Behandlung. Kleine Patienten mehrmals wöchentlich intravenös zu behandeln und dies dauerhaft, stellt eine hohe Therapielast für die ganze Familie dar. Aber auch bei der subkutanen Applikationsform, zugelassen ab zwölf Jahren, bestehen aufgrund der teils großen Injektionsvolumina Herausforderungen, die die Therapieadhärenz gefährden und das alles bei einer häufig zulassungsüberschreitenden Anwendung, also ohne gesicherte klinische Daten zu Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit.

Es liegen keine komparativen klinischen Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Der Zusatznutzen ist auf der Grundlage der verfügbaren klinischen Evidenz gemäß der Kriterien dieser Nutzenbewertung nicht belegbar. Der therapeutische Bedarf, den die Zulassung und der Nutzen von Lanadelumab in der pädiatrischen Zielpopulation decken, ist jedoch enorm. In der pivotalen SPRING-Studie, der ersten multizentrischen klinischen Studie überhaupt, die eine Langzeitprophylaxe bei pädiatrischen Patienten mit wiederkehrenden HAE-Attacken hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit über 52 Wochen untersuchte, konnte die subkutane Behandlung mit 150 Milligramm Lanadelumab die durchschnittliche monatliche Attackenrate um circa 95 Prozent im Vergleich zu vorher reduzieren.

Insgesamt betrachtet, waren die Patienten über den Studienzeitraum von 52 Wochen unter Lanadelumab durchschnittlich 99,5 Prozent der Tage frei von HAE-Attacken. Ein noch wichtigeres Therapiekriterium ist das komplette Ausbleiben von HAE-Attacken, also die Attackenfreiheit. 76,2 Prozent der Patienten, also mehr als drei Viertel, waren unter Lanadelumab im Rahmen der SPRING-Studie ein ganzes Jahr lang attackenfrei, unabhängig von der Dosierung alle zwei oder vier Wochen.

Die SPRING-Studienergebnisse bestätigen für Kinder mit HAE, was vorher für jugendliche und Erwachsene schon bekannt war, die hohe und verlässliche Wirksamkeit von

Lanadelumab in der HAE-Prophylaxe, eine gute Verträglichkeit sowie die positiven Effekte der Behandlung auf die Lebensqualität.

Das in den internationalen HAE-Leitlinien definierte oberste therapeutische Ziel einer kompletten Krankheitskontrolle und der Normalisierung des Patientenlebens ist somit für die vorliegende pädiatrische Zielpopulation erstmals erreichbar. Durch die geringe Therapielast mit der anfangs zweiwöchentlichen und gegebenenfalls später vierwöchentlichen subkutanen Applikation wird eine Langzeitprophylaxe für manche der kleinen Patienten im Alltag überhaupt erst umsetzbar.

Die Behandlung mit Lanadelumab hat nach dem, was uns aus der Versorgung gespiegelt wird, das Leben vieler Patienten mit HAE grundlegend verändert. Wir freuen uns sehr, diese potenziell lebensverändernde Therapie nun auch für die kleinen Patienten ab zwei Jahren anbieten zu können, für die eine Langzeitprophylaxe angezeigt ist. Damit geben wir betroffenen Familien Sicherheit in Bezug auf die Krankheitskontrolle, eröffnen völlig neue Entwicklungsperspektiven für die Kinder und schenken allen Beteiligten neue Lebensqualität. Wir sind gespannt auf Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Fanter, für diese Einführung. Meine erste Frage knüpft an das an, was Sie gesagt haben: den OLU-Einsatz der C1-Esterase-Inhibitoren, insbesondere bei der Teilpopulation der Kinder von zwei bis unter sechs Jahren, darüber hinaus die Problematiken, was die Applikationsformen angeht. Deshalb meine erste Frage an die Kliniker: Welchen Stellenwert haben diese C1-Esterase-Inhibitoren in der Therapie von Kindern, insbesondere in der Altersklasse von unter sechs Jahren, mit den von Frau Fanter adressierten Unsicherheiten, dem gleichwohl alternativlosen OLU-Einsatz, der regelmäßig praktiziert wird, und wie ist deren Stellenwert bei der älteren Patientengruppe, die hier auch adressiert ist? Ich weiß nicht, wer von Ihnen beginnen möchte. Ich sehe Frau Dr. Martinez-Saguer. Vielleicht können Sie uns einige Worte dazu sagen. Dann gehen wir zu den Herren über, dann machen wir Ladies first. Bitte schön, Frau Martinez-Saguer.

Frau Dr. Martinez-Saguer (HZRM): Sehr gerne. In diese Studie durfte ich zwei Patientinnen einschließen. Die eine war sechs und die andere neun Jahre alt. Die neunjährige Patientin hatte schon eine Prophylaxetherapie, in der sie das C1-Inhibitorkonzentrat wirklich zweimal die Woche erhalten hat. Die Sechsjährige, die auch eine bis zwei Attacken pro Woche hatte, ging noch nicht zur Schule und hatte eine Akuttherapie, weil wir erst ab dem sechsten Lebensjahr die Zulassung hatten.

Ich denke, dass wir den C1-Inhibitor für eine Akuttherapie und für Patienten weiterhin benötigen. Den C1-Inhibitor brauchen wir weiterhin für eine Kurzzeitprophylaxe, bei Operationen oder bei Zahnextraktionen oder sonst was. Aber für eine wirklich gute Prophylaxetherapie, die zu Hause von den Eltern durchgeführt werden kann, bei der die Kinder nicht zweimal in der Woche zum Kinderarzt oder in die Klinik müssen oder die Krankenschwester zweimal in der Woche nach Hause kommen muss. Für Eltern ist es häufig sehr schwierig. Sie können es lernen, aber es ist immer schwierig, das eigene Kind zu stechen, eine Venenpunktion durchzuführen.

Ich denke, dass die Möglichkeit einer subkutanen Therapie, von der die Studien und die Zahlen gute Ergebnisse liefern, wichtig ist. Ich konnte das selber bei meinen Patienten sehen. Die haben schon auf die Zulassung gewartet. Seit der Zulassung habe ich noch zwei Patienten, die unter elf Jahre alt sind, auf die Therapie, auf diese Prophylaxe einstellen können. Das ist ein sehr guter Zugewinn. Das ist nur alle zwei Wochen eine subkutane Gabe. Das können die Eltern gut machen. Die Kinder, ich habe das gesehen, machen super mit, auch eine Sechsjährige. Das entlastet. Mit der Zeit, wenn man eine Prophylaxe hat, mit der man dieser Attacke nicht immer nachläuft, fangen die Kinder an, in die Schule zu gehen. Im Kindergarten ist es schon schwer genug, aber wenn sie erst einmal in der Schule sind, wird es immer schwieriger.

Wir haben so lange darauf gewartet und haben jetzt diese Möglichkeit. Für mich ist alle zwei bis eventuell alle vier Wochen eine subkutane Therapie ein sehr guter Gewinn für den Patienten. Ich konnte sehen, die Neunjährige hatte ziemlich kurz danach noch einmal eine Attacke, und die Sechsjährige hat seitdem nie wieder eine Attacke gehabt. Das wollte ich dazu sagen. Das ist eine neue Möglichkeit der Therapie. Die Krankheitslast ist für die Eltern und die Kinder viel geringer, als wenn ich zweimal die Woche intravenös spritzen muss. Es hat, finde ich, einen sehr großen Zugewinn für die Lebensqualität der ganzen Familie und die Abnahme der Krankheitslast.

Ich denke, dass wir den C1-Inhibitor weiterhin für die Akuttherapie für die Kinder, die keine Prophylaxe haben, für eine perioperative Prophylaxe brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Martinez-Saguer. Herr PD Dr. Recke, gibt es aus Ihrer Sicht Ergänzungen, Nachschärfungen?

Herr PD Dr. Recke (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Ich habe eine Ergänzung hinsichtlich meiner Stellungnahme. Ich habe über eine syrische Flüchtlingsfamilie berichtet, bei der drei Kinder betroffen waren. Hier war es so, dass ich gezwungen war, eine Langzeitprophylaxe für eine Neunjährige zu ermöglichen. Das Problem war, dass ich den Eltern nicht beibringen konnte, die intravenösen Gaben zu machen. Das zugelassene Präparat Cinryze ist zur intravenösen Gabe möglich gewesen. Ich habe es letztendlich mit Hilfe eines Homecare Services geschafft – das ist ein Service von spezialisierten Krankenschwestern, die zunächst teilweise von Firmen gesponsert waren, teilweise offensichtlich über andere Wege, nicht aber über die Krankenkasse direkt –, die einmal die Woche zu dieser Familie gefahren sind und dem Mädchen, es war nicht häufiger möglich, die 1.000 Einheiten Cinryze gegeben haben.

Das hat schon zu einer gewissen Besserung geführt, aber sie hatte trotzdem noch Ausfalltage aus der Schule, hatte Schwellungen im Halsbereich, konnte weder schlafen noch essen noch irgendetwas. Ich habe mehrfach versucht, eine subkutane Gabe bei der Krankenkasse genehmigt zu bekommen. Das war nicht positiv beschieden worden. Ich habe versucht, Lanadelumab über ein Compassionate Use zu bekommen. Das war ebenfalls nicht möglich. Letztendlich mit Zulassung von Lanadelumab ab zwei Jahren habe ich das Mädchen darauf eingestellt, und seither habe ich keine Schwellung mehr. Der Fall ist sicherlich sehr speziell, aber er illustriert ziemlich genau das Problem, vor dem wir als Kliniker stehen, eine regelmäßige intravenöse Gabe zu ermöglichen. Bei Kindern über sechs Jahre geht es vielleicht, aber unter sechs Jahren weiß ich nicht, wie ich es hinbekommen könnte, muss ich gestehen. Insofern ist da eine subkutane Gabe ein Segen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Recke. – Herr Dr. Buttgerit, bitte.

Herr Dr. Buttgerit (Charité – Universitätsmedizin Berlin): Hallo in die Runde. Was ich zu meiner Stellungnahme noch hinzufügen kann, ist, dass wir auch eine Patientin aus der Charité zu der SPRING-Studie beigesteuert haben, die seit der Gabe attackenfrei ist. Dem, was gesagt wurde, kann ich kaum etwas hinzufügen. Worauf ich noch verweisen möchte, ist, dass es sich bei Lanadelumab um ein sehr effektives Präparat handelt, was die Prophylaxe angeht, das bei Erwachsenen wie auch in der SPRING-Studie überzeugt hat. Das kommt den Therapiezielen der Normalisierung des Lebens und der vollständigen Kontrolle über die Erkrankungen mit dem Präparat tatsächlich sehr nahe.

Wir haben bei uns im Zentrum auch Erfahrung, dass wir diese Dosierungen von alle zwei bis vier Wochen bei Erwachsenen sehr gut auch in unseren Real-Life-Daten weiter ausreizen können. Das zeigt die Effektivität dieses Präparates. Gerade für diese Altersgruppe, in der sehr viel Entwicklung stattfindet, ist die Zulassung eines solchen Präparates ein enormer Hinzugewinn. Es gibt sehr viele Daten dazu, dass HAE die Entwicklung, die Karrierechancen, die Bildungschancen, wenn die Erkrankung unkontrolliert ist, sehr beeinträchtigen kann, weil

dadurch Fehlzeiten entstehen, sowohl bei den kleinen Patienten in der Schule, aber auch bei den Eltern, weil es auch da eine gewisse Abhängigkeit gibt.

So war es bei unserer Studienpatientin. Sie konnte zwar das Präparat zur akuten Therapie von C1-Inhibitoren vorbereiten, aber sie konnte sich das nicht injizieren und war immer vom Dasein der Mama abhängig, die früher von der Arbeit kommen musste oder sie es vielleicht auch länger ausgehalten hat. Das mit der subkutanen Gabe hat auch bei unserer Patientin, ich glaube, sie war damals zum Einschlusszeitpunkt sieben, sehr gut funktioniert und hat ihr Leben revolutioniert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Buttgereit. Wir haben die ersten Einschätzungen der Kliniker gehört. Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen der Bänke, der Patientenvertretung oder des IQWiG? – Keine. Es ist eigentlich auch alles klar. Nein, ich sehe keine Fragen. Dann sind wir schon durch. Möchten Sie kurz, Frau Dr. Fanter, ein Schlussfazit ziehen? Wir haben keine direkt vergleichenden verwertbaren Studiendaten, aber Sie haben adressiert, dass Sie gleichwohl einen sehr hohen Medical Need für die besonders betroffene Patientengruppe sehen und auf die OLU-Problematik bei den Kleineren hingewiesen. Das haben wir auch alles antizipiert. Das ist klar. Aber Sie haben noch einmal das Wort.

Frau Dr. Fanter (Takeda): Haben Sie vielen Dank. Wie Sie schon sagten, haben wir sehr wertvolle Aussagen von den Klinikern bekommen, die bestätigen, dass Lanadelumab einen großen Mehrwert in der Behandlung von HAE-Patienten ab zwei Jahren hat, und der Wert in der Versorgung und der Verfügbarkeit, die Lanadelumab bietet, ist einfach unbestritten. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ich bedanke mich bei der Klinikerin und den Klinikern dafür, dass sie uns ihre Einschätzung abgegeben haben. Wir werden das selbstverständlich in den weiteren Beratungen zu wägen haben. Damit schließe ich diese Anhörung. Dem Rest, der uns jetzt verlässt, wünsche ich einen schönen Resttag. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 15:37 Uhr