



## Mündliche Anhörung

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

**hier: Lanadelumab (D-681)**

Videokonferenz 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 Saguer

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



**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. Martinez 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. Martinez 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 Entstehung 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 Saguer. 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 Autoim-

munerkrankungen. 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 ver-



worfen. 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 vorge-

legten 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 Kehlkopfattacken 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 Sagner (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 therapierlevanten 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