

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zur 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**

Dossierbewertung vom 2. Mai 2019

Datum des Amendments: 20. Juni 2019

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund und Fragestellung.....	5
2 Liste der verwendeten Quellen.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Morbidität .....	6
3.2 Lebensqualität .....	8
Referenzen .....	10

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Erreichen einer bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) in der HELP-Studie, ITT-Population .....	6
Tabelle 2:	Veränderungen in der EQ-5D-VAS von Baseline bis Tag 182 in der HELP-Studie, ITT-Population .....	7
Tabelle 3:	Veränderungen im AE-QoL von Baseline bis Tag 182 in der HELP-Studie, ITT-Population .....	8

## Abkürzungsverzeichnis

AE-QoL	Angioedema Quality of Life Questionnaire
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQoL Group 5-Dimension Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAE	Hereditary angioedema (hereditäres Angioödem)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
MCID	Minimal clinically important difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
q2w	Zweiwöchiges Behandlungsregime
q4w	Vierwöchiges Behandlungsregime
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

## 1 Hintergrund und Fragestellung

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

Die Bewertung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit routinemäßiger Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte in einem Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als bewertungsrelevante Studie die pivotale HELP-Studie (DX-2930-03) eingereicht. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab in der Prophylaxe akuter Attacken bei Patientinnen und Patienten mit Typ I und Typ II HAE.

Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 11. Juni 2019 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

In der HELP-Studie wurden HAE-Attacken im Studienverlauf als unterschiedlich operationalisierte Endpunkte ausgewertet. Dazu gehörte u. a. der a priori definierte und in der Nutzenbewertung dargestellte Endpunkt „Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke (Tag 0 bis Tag 182)“.

Der pU stellt im Modul 4 des Herstellerdossiers darüber hinaus den Endpunkt „Attackenfreiheit“ als Anteil der Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) keine bestätigte HAE-Attacke erlebten, dar. Der Unterausschuss Arzneimittel bat um eine Darstellung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt, was im Rahmen dieses Amendments erfolgt.

Gleichzeitig erfolgten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Klarstellungen zu Analysemodellen, die im Rahmen der PRO-Auswertungen zum Einsatz kamen. Die betrifft die EuroQoL Group 5-Dimension Questionnaire – visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS) und den Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). In diesem Amendment werden daher auch ergänzend zu den in der Nutzenbewertung berücksichtigten ANOVA-Analysen die Analysen mittels ANCOVA sowie die Effektschätzer für die Responderanalysen dargestellt.

## 2 Liste der verwendeten Quellen

Folgende Quellen wurden für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 23. Mai 2019 [3],
- Herstellerdossier [2] und
- Studienunterlagen zur HELP-Studie [1].

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Morbidität

##### HAE-Attackenfreiheit

Attackenfreiheit ist definiert als Anteil der Studienteilnehmenden, die während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) keine bestätigte HAE-Attacke erlebten [2].

Es wird darauf hingewiesen, dass es sich bei dem Endpunkt Attackenfreiheit um eine weitere Operationalisierung für die HAE-Attacken handelt. In der Nutzenbewertung wurden HAE-Attacken über die Operationalisierung „Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke“ berücksichtigt, wobei Personen mit HAE-Attacken als Ereignisse und Personen ohne HAE-Attacke als Zensurierungen in den Analysen erfasst wurden. Die Operationalisierung als Attackenfreiheit bezieht sich auf die gleiche Datengrundlage und stellt nur eine andere Auswertstrategie für HAE-Attacken dar, bei der die Personen ohne HAE-Attacke als Ereignis gewertet wurden.

Ebenso wie für die Operationalisierung „Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke“ zeigten sich hinsichtlich des Erreichens einer bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase sowohl im Behandlungsarm mit 300 mg q4w als auch für das Dosierungsschema 300 mg q2w statistisch signifikante Vorteile für eine Behandlung mit Lanadelumab gegenüber Placebo (Tabelle 1).

Insgesamt ergeben sich anhand der hier dargestellten Ergebnisse zur Attackenfreiheit keine zusätzlichen Informationen über den Endpunkt „Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke“ hinaus.

*Tabelle 1: Erreichen einer bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) in der HELP-Studie, ITT-Population*

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
<b>Erreichen einer bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182)</b>			
<i>Attackenfreiheit<sup>1)</sup></i> n (%)	1 (2,4)	9 (31,0)	12 (44,4)
<i>Relatives Risiko (vs. Placebo)</i>		12,7	18,2
95%-KI	-	1,7 bis 95,0	2,5 bis 132,2
p-Wert <sup>2)</sup>		0,001	< 0,001

<sup>1)</sup> Bei Studienabbruch wurde zu diesem Zeitpunkt „Keine Attackenfreiheit“ imputiert.

<sup>2)</sup> Berechnet mit exaktem Test nach Fisher

Abkürzungen: HAE: hereditäres Angioödem; ITT: Intention-to-treat; q2w/q4w: zweiwöchiges/vierwöchiges Behandlungsregime

##### EQ-5D-VAS

Tabelle 2 stellt sowohl Unterschiede zwischen den Interventions- und dem Placeboarm in den mittleren Veränderungen von Tag 0 zu Tag 182 in der EQ-5D-VAS als auch Unterschiede in den

Anteilen der Patientinnen und Patienten, die eine Veränderung um mindestens 7,5 bzw. 10 Punkten auf der VAS-Skala erreichten, dar.

Basierend auf der ANCOVA-Analyse, bei der für den Baseline-Wert adjustiert wurde, zeigten sich ebenso wie für die ANOVA-Analyse (siehe Nutzenbewertung) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Lanadelumab und Placebo.

*Tabelle 2: Veränderungen in der EQ-5D-VAS von Baseline bis Tag 182 in der HELP-Studie, ITT-Population*

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
<b>EQ-5D-VAS</b>			
Veränderung von Tag 0 zu Tag 182 Mittelwertdifferenz <sup>1)</sup> vs. Placebo (ANCOVA <sup>2)</sup> 95%-KI p-Wert <sup>2)3)</sup>	-	-1,9 -12,0 bis 8,3 > 0,05	-0,6 -10,8 bis 9,7 > 0,05
<b>EQ-5D-VAS Responderanalyse (MCID = 7,5)</b>			
Nonresponder n/N (%)	25/38 (65,8)	19/27 (70,4)	17/26 (65,4)
Responder n/N (%)	13/38 (34,2)	8/27 (29,6)	9/26 (34,6)
Relatives Risiko (vs. Placebo) <sup>4)</sup> 95%-KI p-Wert <sup>5)</sup>	-	0,9 0,4 bis 1,8 0,6971	1,0 0,5 bis 2,0 0,9733
<b>EQ-5D-VAS Responderanalyse (MCID = 10)</b>			
Nonresponder n/N (%)	25/38 (65,8)	19/27 (70,4)	17/26 (65,4)
Responder n/N (%)	13/38 (34,2)	8/27 (29,6)	9/26 (34,6)
Relatives Risiko (vs. Placebo) <sup>4)</sup> 95%-KI p-Wert <sup>5)</sup>	-	0,9 0,4 bis 1,8 0,6971	1,0 0,5 bis 2,0 0,9733

<sup>1)</sup> LS Mean Difference

<sup>2)</sup> ANCOVA-Modell adjustiert für Baseline; paarweiser T-Test mit Tukey-Kramer-Approximation

<sup>3)</sup> p-Wert nicht weiter eingegrenzt

<sup>4)</sup> Fehlende Werte wurden nicht berücksichtigt.

<sup>5)</sup> Eigene Berechnungen mit OpenEpi, Chi-Quadrat-Test

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL Group 5-Dimension Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; MCID: Minimal clinically important difference; q2w: zweiwöchiges Behandlungsregime; q4w: vierwöchiges Behandlungsregime; VAS: visuelle Analogskala

## 3.2 Lebensqualität

### AE-QoL

Die im ANCOVA-Modell ermittelten, für die jeweiligen Baseline-Werte adjustierten Veränderungen im AE-QoL sind in Tabelle 3 dargestellt. Im AE-QoL-Gesamtwert zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in den Veränderungen von Tag 0 bis Tag 182 zugunsten der Interventionsarme gegenüber Placebo. Die Veränderungen sind dabei in ähnlichem Ausmaß wie in der ANOVA-Berechnung, wie sie in der Nutzenbewertung dargestellt ist. Dabei ist zu beachten, dass der pU im ANOVA-Modell den Betrag der Mittelwertdifferenz angibt, im ANCOVA-Modell stattdessen auch die Richtung des Effekts (d. h. mit Minuszeichen) kennzeichnet. In beiden Modellen wurden Veränderungen zugunsten der Interventionsarme beobachtet. Hedges' g überschreitet im q2w-Behandlungsarm die Irrelevanzschwelle von  $|0,2|$ , wodurch der Effekt in klinisch relevantem Ausmaß ist. Im q4w-Behandlungsarm liegt das obere Konfidenzintervall von Hedges' g jedoch unter  $|0,2|$ .

Basierend auf den Responderanalysen mit einer MCID von 6 Punkten im Gesamtwert liegt der Anteil der Menschen mit Response in beiden Interventionsarmen statistisch signifikant über dem Anteil im Placeboarm.

Ein statistisch signifikanter und gemäß Hedges' g klinisch relevanter Vorteil zeigt sich ebenfalls in der Domäne Funktion für beide Interventionsarme gegenüber Placebo sowie für den q2w-Behandlungsarm in der Domäne Ernährung. Im ANOVA-Modell zeigte sich im unadjustierten Vergleich hingegen kein Unterschied in der Domäne Ernährung.

Tabelle 3: Veränderungen im AE-QoL von Baseline bis Tag 182 in der HELP-Studie, ITT-Population

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
<b>AE-QoL gesamt</b>			
Veränderung von Tag 0 zu Tag 182 Mittelwertdifferenz <sup>1)</sup> vs. Placebo (ANCOVA <sup>2)</sup> 95%-KI p-Wert <sup>2)3)</sup>	-	-12,7 -24,5 bis -0,8 0,0315	-16,6 -28,5 bis -4,6 0,0025
Hedges' g 95%-KI	-	-0,7 -1,2 bis -0,18	-0,9 -1,4 bis -0,4
<b>AE-QoL gesamt Responderanalyse (MCID = 6)</b>			
Nonresponder n/N (%)	24/38 (63,2)	10/27 (37,0)	5/26 (19,2)
Responder n/N (%)	14/38 (36,8)	17/27 (63,0)	21/26 (80,8)
Relatives Risiko (vs. Placebo) <sup>3)</sup> 95%-KI p-Wert <sup>4)</sup>	-	1,7 1,0 bis 2,8 0,0383	2,2 1,4 bis 3,5 0,0008



HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
<b>AE-QoL Funktion</b>			
<i>Veränderung von Tag 0 zu Tag 182</i> Mittelwertdifferenz <sup>1)</sup> vs. Placebo (ANCOVA <sup>2)</sup> 95%-KI p-Wert <sup>2)4)</sup>	-	-18,9 -33,2 bis -4,5 0,0046	-30,6 -45,1 bis -16,0 < 0,0001
<i>Hedges' g</i> 95%-KI	-	-0,8 -1,3 bis -0,3	-1,3 -1,9 bis -0,8
<b>AE-QoL Fatigue/Stimmung</b>			
<i>Veränderung von Tag 0 zu Tag 182</i> Mittelwertdifferenz <sup>1)</sup> vs. Placebo (ANCOVA <sup>2)</sup> 95%-KI p-Wert <sup>2)4)</sup>	-	-12,1 -26,8 bis 2,7 0,1474	-14,0 -28,8 bis 0,9 0,0721
<b>AE-QoL Angst/Scham</b>			
<i>Veränderung von Tag 0 zu Tag 182<sup>2)</sup></i> Mittelwertdifferenz <sup>1)</sup> vs. Placebo (ANCOVA <sup>2)</sup> 95%-KI p-Wert <sup>2)4)</sup>	-	-7,3 -22,4 bis 7,8 0,5919	-8,6 23,8 bis 6,6 0,4582
<b>AE-QoL Ernährung</b>			
<i>Veränderung von Tag 0 zu Tag 182<sup>2)</sup></i> Mittelwertdifferenz <sup>1)</sup> vs. Placebo (ANCOVA <sup>2)</sup> 95%-KI p-Wert <sup>2)4)</sup>	-	-13,8 -28,0 bis 0,34 0,0584	-18,5 -33,0 bis -4,1 0,0059
<i>Hedges' g</i> 95%-KI	-	-	-0,8 -1,3 bis -0,3

<sup>1)</sup> LS Mean Difference

<sup>2)</sup> ANCOVA-Modell adjustiert für den Baseline-Wert der entsprechenden Domäne; paarweiser T-Test mit Tukey-Kramer-Approximation

<sup>3)</sup> Fehlende Werte wurden nicht berücksichtigt. Vom pU post hoc berechnet. Keine Angaben zum eingesetzten Test. Gemäß Nachberechnungen scheint ein Chi-Quadrat-Test verwendet worden zu sein.

<sup>4)</sup> p-Wert lediglich in Herstellerdossier M4 und eingereichten Nachauswertungen verfügbar.

Abkürzungen: AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; MCID: Minimal clinically important difference; q2w: zweiwöchiges Behandlungsregime; q4w: vierwöchiges Behandlungsregime

## Referenzen

1. **Shire.** HELP Study™: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study to evaluate DX-2930 for long-term prophylaxis against acute attacks of hereditary angioedema (HAE): study DX-2930-03; clinical study report [unveröffentlicht]. 14.09.2017.
2. **Shire Deutschland (Takeda).** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Lanadelumab (Takhzyro) wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet; Modul 4A; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 2019. [Zugriff: 18.06.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2914/2019-02-01\\_Modul4A\\_Lanadelumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2914/2019-02-01_Modul4A_Lanadelumab.pdf).
3. **Shire Deutschland (Takeda).** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Lanadelumab (Takhzyro) [unveröffentlicht]. 23.05.2019.