

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lanadelumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.05.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lanadelumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE ^{b, c}	Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Lanadelumab nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst.
c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem

Der pU benennt eine Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für den Vergleich von Lanadelumab mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU legt die nicht randomisierte Studie PATCH sowie 2 nicht randomisierte Vorher-nachher-Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab vor.

Keine der vom pU vorgelegten Studien oder Auswertungen ist geeignet, einen Zusatznutzen von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE abzuleiten.

Studie PATCH

Bei der Studie PATCH handelt es sich um einen retrospektiven Vergleich von individuellen Patientendaten aus den Studien HELP, HELP-OLE und CHANGE-3 zu Lanadelumab bzw. C1-Esterase-Inhibitor (zur intravenösen Anwendung) unter Adjustierung von Confoundern. Zwar berücksichtigt der pU in der Studienplanung und Durchführung einzelne Aspekte der im Rapid Report A19-43 beschriebenen Methodik zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung. Insgesamt ist die Studie PATCH jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies ist maßgeblich darin begründet, dass

- die eingeschlossenen Patientenpopulationen hinsichtlich der erhobenen Confoundern eine ausgeprägte Strukturungleichheit aufweisen, die mittels Confounder-Adjustierung nicht hinreichend ausgeglichen werden kann,
- die im Datensatz verfügbaren Angaben zu den vom pU als relevant identifizierten Confoundern unvollständig sind und der pU daraus keine Konsequenzen zieht,
- auf der Vergleichsseite nicht alle relevanten Studien in die Auswertung eingehen und der pU nicht adressiert, welche Auswirkungen dies auf die Ergebnisse der Studie PATCH hat.

Insgesamt lassen die vom pU im Rahmen der PATCH Studie vorgelegten Auswertungen somit keinen adäquaten Vergleich von Lanadelumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

Vorher-nachher-Vergleiche

Die vom pU vorgelegten Vorher-nachher-Vergleiche auf Basis von Post-hoc-Auswertungen der RCT HELP und einer prospektiven Beobachtungsstudie erlauben keine Abwägung zum Zusatznutzen. Dafür sind maßgeblich die folgenden Gründe relevant:

- Die Behandlungssituationen in der Post hoc Auswertung der RCT HELP zwischen Vorher und Nachher sind nicht hinreichend vergleichbar. So fand die Behandlung mit C1-Esterase-Inhibitor unter unkontrollierten Bedingungen außerhalb der Studie statt, während die Behandlung mit Lanadelumab unter kontrollierten Studienbedingungen erfolgte. Diese Diskrepanz in den Studienbedingungen zwischen Vorher und Nachher kann potenziell zu erheblich verzerrten Ergebnissen führen.
- In beiden vom pU vorgelegten Vorher-nachher-Vergleichen wurden keine Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen berichtet. Somit ist keine Abwägung zum Zusatznutzen möglich.

Zusammenfassung

Der pU legt somit 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 routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Lanadelumab.

Tabelle 3: Lanadelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE ^{b, c}	Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Lanadelumab nur Patientinnen und Patienten mit HAE Typ I oder Typ II umfasst. c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2019 ab. Dort hatte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lanadelumab auf Basis der RCT HELP festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt, ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie war nicht erforderlich.