



IQWiG-Berichte – Nr. 1181

**Lanadelumab
(hereditäres Angioödem) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-63
Version: 1.0
Stand: 12.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Lanadelumab (hereditäres Angioödem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.05.2021

Interne Auftragsnummer

A21-63

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Wolfgang Rascher, Kinder- und Jugendklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Kranz
- Nadia Abu Rajab
- Gertrud Egger
- Ulrich Grouven
- Simone Johner
- Thomas Kaiser
- Sonja Schiller
- Dorothea Sow

Schlagwörter

Lanadelumab, Angioödem – Hereditäres, Nutzenbewertung

Keywords

Lanadelumab, Angioedemas – Hereditary, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.3.1 Direkter Vergleich	7
2.3.2 Nicht randomisierte Vergleiche.....	8
2.3.2.1 Studie PATCH	8
2.3.2.2 Vorher-nachher-Vergleiche	13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	14
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	16
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	16
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	16
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	16
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 X, Abschnitt 3.3)	19
3.2.1 Behandlungsdauer	19
3.2.2 Verbrauch	20
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	20
3.2.6 Versorgungsanteile	20

4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	21
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	21
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	21
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	22
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24
5	Literatur	26
Anhang A	Suchstrategien	30
Anhang B	Studiencharakteristika der nicht randomisierten Vergleiche	31
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lanadelumab.....	3
Tabelle 3: Lanadelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lanadelumab.....	6
Tabelle 5: Lanadelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	17
Tabelle 7: Lanadelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	21
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	22
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	23
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT: Lanadelumab vs. C1-Esterase-Inhibitor	31

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Verteilung der Propensity Scores in der Studie PATCH (Takhzyro = Lanadelumab; Cinryze = C1-Esterase-Inhibitor).....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHAER	Greek Hereditary Angioedema Registry
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAE	hereditäres Angioödem
IE	Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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 Minstdauer 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.

2.2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Lanadelumab (Stand zum 22.02.2021)
- bibliografische Recherchen zu Lanadelumab (letzte Suche am 22.02.2021)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Lanadelumab (letzte Suche am 22.02.2021)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Lanadelumab (letzte Suche am 22.02.2021)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.02.2021)

- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.02.2021)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.02.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Lanadelumab (letzte Suche am 20.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

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.

In Modul 4 A stellt der pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) HELP für einen direkten Vergleich von Lanadelumab gegenüber Placebo dar. Da diese Studie jedoch keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaube und der pU darüber hinaus auch keine geeigneten Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkompator identifiziert, legt er die nicht randomisierte Studie PATCH sowie 2 nicht randomisierte Vorher-nachher-Vergleiche vor. Für die Nutzenbewertung zieht der pU maßgeblich die Studie PATCH heran.

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 routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE abzuleiten. Dies wird in den nachfolgenden Abschnitten erläutert.

2.3.1 Direkter Vergleich

RCT HELP

Die Studie HELP [3-8] ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Lanadelumab mit Placebo zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren mit diagnostisch bestätigtem HAE vom Typ I oder II.

In dieser Studie erfolgte somit kein Vergleich von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern gegenüber Placebo. Die Studie HELP ist daher nicht für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der ebenfalls beschreibt, dass die Studie HELP keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaube.

2.3.2 Nicht randomisierte Vergleiche

2.3.2.1 Studie PATCH

Bei der Studie PATCH [9] handelt es sich um einen retrospektiven Vergleich von individuellen Patientendaten aus 3 Studien zu Lanadelumab bzw. C1-Esterase-Inhibitor (zur intravenösen Anwendung) unter Adjustierung für Confounder. 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 [10]. 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.

Der vom pU vorgelegte nicht randomisierte Vergleich im Rahmen der PATCH-Studie wird im Folgenden beschrieben und es wird detailliert begründet, warum die Auswertungen keine Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zulassen. Weitere Informationen zu den Studiencharakteristika sind in Anhang B dargestellt.

Informationsbeschaffung

Der pU gibt an, für die Studie PATCH eine systematische Evidenzrecherche nach relevanten Studien sowie möglichen Confoundern durchgeführt und diese mit der im Modul 4 A dargestellten Informationsbeschaffung für nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen ergänzt zu haben. Diese Informationsbeschaffungen des pU zur Studie PATCH werden nicht in Gänze in Modul 4 A dargestellt. Der pU verweist auf eine Informationsbeschaffung im statistischen Analyseplan (SAP) zur Studie PATCH, die dort aber nicht vollständig dokumentiert ist. Die Informationsbeschaffung für die Studie PATCH einschließlich der Recherche nach relevanten Confoundern ist daher insgesamt nicht nachvollziehbar.

Datenquellen

Der pU schließt in die Studie PATCH zu Lanadelumab Daten der RCT HELP sowie der zugehörigen 1-armige Extensionsstudie HELP-OLE und zur Vergleichstherapie Daten der 1-armigen Extensionsstudie CHANGE-3 ein. Eine weitere in der Informationsbeschaffung als

relevant identifizierte Studie (COMPACT-OLE [11]) zieht der pU nicht heran, da kein Zugriff auf die individuellen Patientendaten bestünde.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Zwar ist es prinzipiell nachvollziehbar, dass der pU die Studie COMPACT-OLE bei fehlendem Zugriff auf die individuellen Patientendaten nicht in die Analyse einschließt. Es ist jedoch erforderlich, dass er aus der Nichtberücksichtigung dieser relevanten Daten adäquate Konsequenzen zieht. So wäre mindestens eine Einschätzung notwendig, welche Auswirkungen der Ausschluss der Studie COMPACT-OLE auf die Ergebnisse der Studie PATCH hat. Diese legt der pU jedoch nicht vor. Dies ist insbesondere deshalb problematisch, da in der Studie COMPACT-OLE eine möglicherweise besser wirksame, subkutane Darreichungsform von C1-Esterase-Inhibitor untersucht wurde [12].

Die vom pU als Datenquellen verwendeten Studien und die daraus für die Studie PATCH herangezogenen Teilpopulationen werden im Folgenden beschrieben.

RCT HELP (Lanadelumab)

Bei der Studie HELP handelt es sich – wie bereits in Abschnitt 2.3.1 beschrieben – um eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Lanadelumab mit Placebo zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren mit diagnostisch bestätigtem HAE vom Typ I oder II. Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre, die vor Studienbeginn eine medikamentöse Routineprophylaxe von HAE-Attacken erhielten, mussten diese in einer 2-wöchigen Wash-out Periode absetzen. Insgesamt wurden 126 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und in einer 2:1 Randomisierung den Behandlungsarmen zugeteilt (150 mg Lanadelumab subkutan alle 4 Wochen [n = 28], 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen [n = 29], 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen [n = 27], Placebo [n = 41]; 1 Patientin bzw. 1 Patient erhielt laut pU keine Studienmedikation). Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl an Prüferärztin bzw. Prüferarzt bestätigten HAE-Attacken pro Patientin bzw. Patient. Weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen wurden erhoben. Die Patientinnen und Patienten erhielten die Studienmedikation für 26 Wochen. Anschließend wurden die Patientinnen und Patienten entweder für 8 Wochen nachbeobachtet oder direkt in die Extensionsstudie HELP-OLE (siehe unten) eingeschlossen.

Für die Studie PATCH zieht der pU die 27 Patientinnen und Patienten aus dem Lanadelumab-Arm heran, die mit der zulassungskonformen Anfangsdosierung von 300 mg alle 2 Wochen behandelt wurden.

Extensionsstudie HELP-OLE (Lanadelumab)

Bei der Studie HELP-OLE [13-15] handelt es sich um eine offene 1-armige Extensionsstudie der oben beschriebenen RCT HELP. Es wurden dabei sowohl Patientinnen und Patienten aus der RCT HELP (= Rollover) als auch neue Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahren mit HAE vom Typ I oder II (= non-Rollover) eingeschlossen. Die Rollover Patientinnen und Patienten mussten die RCT HELP abgeschlossen haben, um sich für eine Teilnahme an HELP-OLE zu

qualifizieren. Die non-Rollover Patientinnen und Patienten mussten ähnliche Eignungskriterien wie für den Einschluss in die RCT HELP erfüllen, um an der Studie HELP-OLE teilzunehmen, jedoch mussten die Patientinnen und Patienten nur 1 HAE-Attacke innerhalb von 12 Wochen (anstelle von 4 Wochen in der HELP Studie) aufweisen, um sich für eine Studienteilnahme zu qualifizieren. Insgesamt wurden 212 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen (Rollover n = 109; non-Rollover n = 103). Die Rollover Patientinnen und Patienten erhielten eine 1-malige Dosis von 300 mg Lanadelumab subkutan und wurden bis zur Entwicklung einer HAE-Attacke beobachtet. Erst anschließend erhielten diese Patientinnen und Patienten zulassungskonform Lanadelumab 300 mg subkutan alle 2 Wochen bis zum Studienende. Die non-Rollover Patientinnen und Patienten erhielten hingegen direkt nach Studieneinschluss Lanadelumab 300 mg alle 2 Wochen bis zum Studienende. Der primäre Endpunkt der Studie war die Langzeitsicherheit. Weitere relevante Endpunkte wurden in der Kategorie Morbidität erhoben. Die Behandlungsdauer betrug maximal 924 Tage (132 Wochen), anschließend wurden die Patientinnen und Patienten 4 Wochen nachbeobachtet.

Für die Studie PATCH zieht der pU 84 der 103 non-Rollover Patientinnen und Patienten heran (19 Patientinnen und Patienten wurden ausgeschlossen, da sie in einer vorherigen Studie Lanadelumab in nicht zugelassener Dosierung erhalten hatten). Die Rollover Patientinnen und Patienten wurden aufgrund der patientenindividuell unterschiedlichen Anzahl an Lanadelumab Dosen nicht in die Studie PATCH eingeschlossen.

Extensionsstudie CHANGE-3 (C1-Esterase-Inhibitor)

Bei der Studie CHANGE-3 [16,17] handelt es sich um eine offene 1-armige Extensionsstudie der randomisierten placebokontrollierten Cross-over Studie CHANGE-1 Part B [18,19]. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ≥ 1 Jahr mit HAE vom Typ I oder II, die ≥ 1 HAE-Attacke im Monat oder eine Krankheitsgeschichte mit laryngealen Attacken aufwiesen. Insgesamt wurden 146 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. 16 Patientinnen und Patienten hatten zuvor an der Studie CHANGE-1 Part B teilgenommen (= Rollover). Die Patientinnen und Patienten erhielten alle 3 bis 7 Tage 1000 Internationale Einheiten C1-Esterase-Inhibitor intravenös. Primärer Endpunkt der Studie war die Frequenz von HAE-Attacken. Weitere relevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben. Die Patientinnen und Patienten wurden durchschnittlich 243,5 Tage (ca. 35 Wochen) und maximal 2,6 Jahre (ca. 136 Wochen) behandelt. Im Anschluss wurden die Patientinnen und Patienten weitere 12 Wochen nachbeobachtet.

Für die Studie PATCH zieht der pU 120 der 146 Patientinnen und Patienten der Studie CHANGE-3 heran (26 Patientinnen und Patienten schließt der pU aus, da sie nicht den Einschlusskriterien der HELP-Studie bzw. dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Lanadelumab entsprechen).

Confounder-Identifizierung, -Erhebung und -Adjustierung in der Studie PATCH

Da in nicht randomisierten Studien die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist, müssen Gruppenunterschiede bei möglichen

Confoundern, d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit einen Behandlungseffekt verfälschen können, in der Effektschätzung berücksichtigt werden. Voraussetzung dafür ist zunächst, dass relevante Confounder systematisch identifiziert werden. Anschließend muss sichergestellt werden, dass der verwendete Datensatz die notwendigen Angaben zu den identifizierten Confoundern enthält. Darauf basierend ist dann mittels geeigneter Adjustierungsmethoden (z. B. Propensity Score Gewichtung) eine ausreichende Überlappung (ähnliche Wahrscheinlichkeit für die Zuordnung zu beiden Therapieoptionen) und Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen herzustellen. Im Folgenden werden das Vorgehen des pU sowie die Mängel bei der Confounder-Identifizierung, -Erhebung und -Adjustierung, die zum Ausschluss der Studie PATCH führen, beschrieben.

Identifizierung von Confoundern in der Studie PATCH

Der pU gibt an, zur Identifizierung von relevanten Confoundern eine systematische Literaturrecherche durchgeführt zu haben (siehe oben). Die dabei identifizierten Confounder hat er im nächsten Schritt 2 klinischen Experten zur Validierung vorgelegt. Insgesamt wurden 5 Kategorien mit potenziellen Confoundern und ihre jeweilige Ausprägung für die Berücksichtigung in klinischen Studien durch die klinischen Experten bestätigt (z. B. Alter, Geschlecht, klinische Krankengeschichte).

Das Vorgehen des pU zur Identifikation von Confoundern orientiert sich an den Vorgaben des Rapid Reports A19-43, jedoch ist das Vorgehen zur Informationsbeschaffung, wie oben beschrieben, nicht ausreichend dokumentiert und daher nicht nachvollziehbar.

Confounder in verwendeten Datenquellen nicht vollständig erhoben

In den vom pU verwendeten Datenquellen liegen nur Angaben zu einem Teil der zuvor von ihm als relevant identifizierten Confounder vor. Es fehlen insbesondere Angaben zur Ausprägung des allgemeinen Gesundheitszustands (Körpergewicht / BMI, gesundheitsbezogene Lebensqualität), der klinischen Krankengeschichte (Baseline C1-Esterase-Inhibitor Aktivität) und der vorherigen Routineprophylaxe (Ansprechen auf die vorherige Routineprophylaxe, Art sowie Ausmaß der vorherigen Routineprophylaxe).

Aus den fehlenden Daten zu diesen als relevant identifizierten Confoundern zieht der pU keine Konsequenzen. Dies ist nicht sachgerecht, da somit nicht adressiert wird, welchen möglichen Einfluss die fehlenden Angaben zu relevanten Confoundern auf die Ergebnissicherheit und die beobachteten Effekte der Studie PATCH haben. Es fehlt zum Beispiel eine Abschätzung, wie sich eine fehlende Adjustierung für potenziell relevante Confounder auf die Effektschätzung einzelner Endpunkte auswirken könnte und bei welchem Ausmaß eines beobachteten Effekts noch eine hinreichend sichere Aussage, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, möglich ist.

Strukturgleichheit der Patientenpopulationen wird durch Adjustierung nicht erreicht

Trotz der fehlenden Angaben zu relevanten Confoundern im verwendeten Datensatz, versucht der pU zumindest mit den vorliegenden Confoundern mittels Adjustierung eine

Strukturgleichheit zwischen den Patientenpopulationen herzustellen. Dafür nutzt er eine Propensity Score Gewichtung mittels feiner Stratifikationsgewichte nach Desai und Franklin [20].

Dabei zeigt sich, dass eine vorangegangene Routineprophylaxe des HAE die Wahrscheinlichkeit stark erhöht, eine Therapie mit Lanadelumab zu erhalten. Da im Lanadelumab-Arm, im Gegensatz zum C1-Esterase-Inhibitor-Arm der Studie PATCH, ein Großteil der Patientinnen und Patienten bereits mit einer Routineprophylaxe vorbehandelt war, ist die Überlappung der Propensity Scores der beiden Populationen sehr gering und insgesamt unzureichend (siehe Abbildung 1).

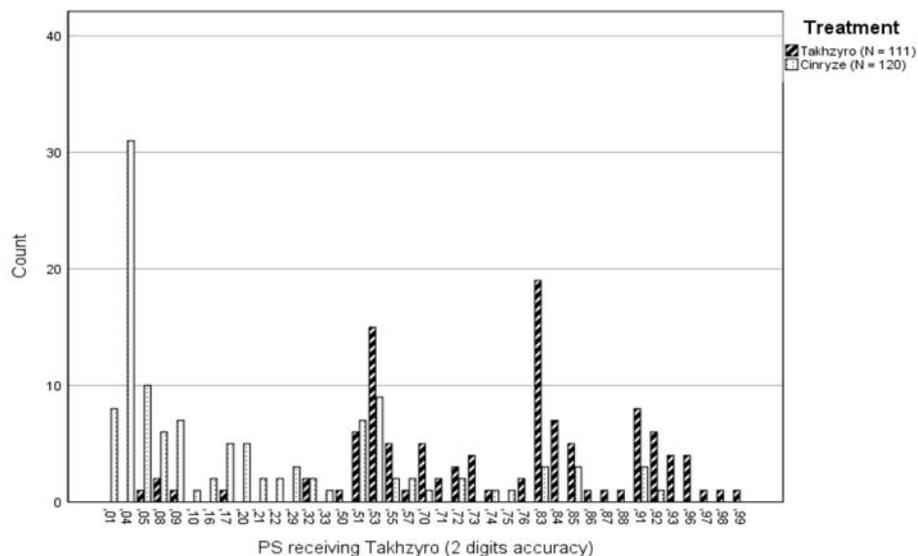


Abbildung 1: Verteilung der Propensity Scores in der Studie PATCH (Takhzyro = Lanadelumab; Cinryze = C1-Esterase-Inhibitor)

Daraus ergibt sich auch, dass die erhobenen Confounder zu Studienbeginn insgesamt nicht ausreichend balanciert sind und auch nicht ausreichend balanciert werden können, und folglich eine ausgeprägte Strukturungleichheit zwischen den Patientenpopulationen vorliegt. Die Strukturungleichheit bleibt auch nach Anwendung der feinen Stratifikationsgewichte bestehen.

Der pU schätzt die Überlappung der Propensity Score Verteilung und die erreichte Balanciertheit der feinen Stratifikationsgewichte daher zwar richtigerweise als nicht ausreichend ein und verwirft die Adjustierung mittels Propensity Scores. Allerdings nimmt er stattdessen eine Adjustierung mittels Regressionsanalyse (generalisiertes lineares Modell) vor. Die geringe Überlappung der Propensity Scores in Abbildung 1 zeigt jedoch, dass innerhalb der Studie PATCH völlig unterschiedliche Patientenpopulationen miteinander verglichen wurden und der vom pU herangezogene Datensatz daher unabhängig von der gewählten Methode für die Confounder-Adjustierung nicht für einen sinnvollen Vergleich von Lanadelumab und C1-Esterase-Inhibitor geeignet ist. Entsprechend kann auch die Strukturungleichheit mittels Confounder-Adjustierung nicht sinnvoll ausgeglichen werden. Auch die von ihm nach dem

Scheitern der Adjustierung mittels Propensity Scores alternativ durchgeführte Adjustierung mittels eines Regressionsmodells beseitigt die ausgeprägten Strukturunterschiede der eingeschlossenen Patientenpopulationen nicht.

Zusammenfassung

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

Weitere Mängel der Studie PATCH

Die Studie PATCH weist weitere Mängel auf, von denen 2 im Folgenden ergänzend beschrieben werden.

Auswertungszeitpunkt der Studie PATCH nicht adäquat begründet

Der pU führt die Auswertung aller Endpunkte der Studie PATCH zum Zeitpunkt 26 Wochen durch. In den für die Studie PATCH verwendeten Datenquellen HELP-OLE und CHANGE-3 liegen jedoch Behandlungs- und Beobachtungszeiträume von bis zu 2,6 Jahren vor. Eine hinreichende inhaltliche Begründung für die Auswahl des Auswertungszeitpunkts 26 Wochen legt der pU nicht vor.

Statistischer Analyseplan nicht ohne Kenntnis der Daten erstellt

Wie im Rapid Report A19-43 beschrieben, sollte auch bei versorgungsnahen Daten ein SAP und ein Studienprotokoll erstellt werden, in denen die wesentlichen Aspekte der Studie präspezifiziert sind. Die Erstellung sollte bei retrospektiven Studiendesigns ohne Kenntnis der Daten erfolgen.

Zum Zeitpunkt der Erstellung des SAP zur Studie PATCH waren alle Studien, die der pU als Datenquelle für die Studie PATCH heranzieht, bereits abgeschlossen. Es kann daher nicht sichergestellt werden, dass die Erstellung des SAP für die Studie PATCH ohne Kenntnis der Daten erfolgt ist. Davon ist insbesondere auch deshalb nicht auszugehen, da im SAP bereits deskriptive Darstellungen sowie Berechnungen auf Basis der finalen Studienpopulationsgröße erfolgt sind. Ein Studienprotokoll hat der pU für die Studie PATCH nicht vorgelegt.

2.3.2.2 Vorher-nachher-Vergleiche

Prospektive Beobachtungsstudie von Hahn 2020

Bei der Studie von Hahn 2020 [21] handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HAE. Es konnten Patientinnen und Patienten mit HAE vom Typ I oder II mit unzureichender Symptomkontrolle unter einer Bedarfsbehandlung mit Icatibant bzw. C1-Esterase-Inhibitor oder mit unzureichender Symptomkontrolle unter einer Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor eingeschlossen werden. Insgesamt wurden 12 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und für 6 Monate mit einer Routineprophylaxe mit Lanadelumab (300 mg alle 2 Wochen) behandelt. Es wurden Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Für den Vorher-nachher-Vergleich zieht der pU nur die Patientinnen und Patienten heran, die bereits vor Beginn der Studie eine Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor erhalten hatten. Dies traf auf 3 Patientinnen und Patienten zu. Der pU vergleicht für diese Patientinnen und Patienten die monatliche Anzahl HAE-Attacken und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 6 Monaten unter Therapie mit Lanadelumab mit dem Zeitraum der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss.

Post hoc Auswertung RCT HELP

Der pU legt einen retrospektiven Vorher-nachher-Vergleich von Patientinnen und Patienten aus der RCT HELP vor (zur Beschreibung der RCT HELP siehe Abschnitt 2.3.2.1). Diese Auswertung umfasst Patientinnen und Patienten, für die bei Studieneinschluss eine vorherige Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor dokumentiert wurde und die in der randomisierten Behandlungsphase eine Routineprophylaxe mit 300 mg Lanadelumab alle 2 (n = 14) oder alle 4 Wochen (n = 19) erhielten. Als Endpunkt wurde die monatliche Anzahl HAE-Attacken unter Lanadelumab während der randomisierten Behandlungsphase in der RCT HELP mit der bei Studieneinschluss dokumentierten vorherigen Anzahl HAE-Attacken unter C1-Esterase-Inhibitor außerhalb der Studie verglichen.

Vorher-nachher-Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens ungeeignet

Die vom pU vorgelegten Vorher-nachher-Vergleiche 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.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAEs. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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
<p>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</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das HAE stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht laut der Fachinformation von Lanadelumab [22] – aus Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, für die eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt.

Der pU operationalisiert die Zielpopulation als Patientinnen und Patienten, die eine solche Prophylaxe erhalten. Diese vom pU vorgenommene Operationalisierung wird in Abschnitt 3.1.3 (Schritt 4) beschrieben und kommentiert.

Der pU stellt weiterhin dar, dass die Zulassung von Lanadelumab zur routinemäßigen HAE-Prophylaxe neben den HAE-Typen I und II auch den seltenen Typ III umfasse.

In der vorliegenden Bewertung wird allerdings auf Basis der Angaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet nur diejenigen Patientinnen und Patienten umfasst sind, bei denen ein HAE vom Typ I oder Typ II vorliegt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht aufgrund der Unvorhersehbarkeit akuter HAE-Attacken in Bezug auf deren Häufigkeit, Schweregrad sowie anatomischer Lokalisation und der resultierenden Einschränkung der Lebensqualität ein großer Bedarf an einer wirksamen Langzeitprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit HAE.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 6 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl ^{a, b})
1	Bevölkerungsstand Deutschlands im Jahr 2020	–	83 190 556 Personen
2	Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland	1,07–1,92 pro 100 000	890–1600
3	Patientinnen und Patienten mit HAE in der GKV	87,8 %	782–1405
4	Patientinnen und Patienten in der GKV, für die eine routinemäßige Prophylaxe mit Lanadelumab von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt	20 %–35 %	156–492
5	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, für die eine routinemäßige Prophylaxe mit Lanadelumab von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt	89,0 %	139–438

a. sofern nicht anders angegeben
 b. Die Angaben sind gerundet. Die Berechnungen und Ergebnisse basieren auf ungerundeten Werten.
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Bevölkerungsstand Deutschlands im Jahr 2020

Der pU zieht die vom Statistischen Bundesamt geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden 83 190 556 Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 30.09.2020 [23] heran.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland

Untere Grenze

Der pU nennt Quellen mit Angaben zu geschätzten Prävalenzraten von HAE in mehreren Ländern [24–32] aus den Jahren 2000 bis 2019, wobei laut pU keine Daten aus Deutschland zur Verfügung stehen.

Zur Berechnung der unteren Grenze einer Spanne zieht der pU die niedrigste Prävalenzrate aus der Publikation von Aygören-Pürsün et al. [24] heran (1,07:100 000 Personen geschätzt für Griechenland) und multipliziert sie mit der Anzahl der in Deutschland lebenden Personen aus Schritt 1. Die Prävalenzrate von 1,07:100 000 Personen basiert auf Ergebnissen des Greek Hereditary Angioedema Registry (GHAER). Zur Registrierung von Patientinnen und Patienten mit HAE wurden für dieses Register Allergologinnen, Allergologen und alle allergologischen Krankenhausabteilungen Griechenlands kontaktiert und um entsprechende Fallmeldungen gebeten sowie auf allergiebezogenen wissenschaftlichen Veranstaltungen Broschüren verteilt und Präsentationen vorgestellt. Zwischen Juli 2010 und Juni 2013 wurden in dieses Register 116 Patientinnen und Patienten mit HAE aufgenommen [25].

Obere Grenze

Der pU zieht als obere Grenze eine Anzahl von 1600 an HAE erkrankten Patientinnen und Patienten in Deutschland heran. Als Quelle gibt er eine Expertenbefragung an, die im Rahmen der Zulassung von Lanadelumab für den Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozess im Jahr 2018 durchgeführt wurde. Er errechnet hieraus eine Prävalenzrate von 1,92:100 000 Personen.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit HAE in der GKV

Der pU multipliziert die Spanne aus Schritt 2 mit dem GKV-Anteil, den er als Quotient aus der Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2019 [33] und der geschätzten Anzahl der in Deutschland lebenden Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 30.09.2020 [23] bildet.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV, für die eine routinemäßige Prophylaxe mit Lanadelumab von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt

Der pU multipliziert die untere bzw. obere Grenze aus Schritt 3 mit einem Anteil von 20 % bzw. 35 % an Patientinnen und Patienten, für die aus seiner Sicht eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE mit Lanadelumab infrage kommt. Als Quelle für diese Anteilswerte gibt der pU die von ihm bereits für Schritt 2 herangezogene Expertenbefragung an.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in der GKV, für die eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt

Der pU multipliziert die untere und die obere Grenze aus Schritt 4 mit dem Anteil an Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren. Dieser Anteil basiert auf Angaben zum Bevölkerungsstand – abgerufen am 13.04.2021 [34]. Für dieses Datum gibt der pU eine Anzahl von 73 994 326 Personen ab 12 Jahren in Deutschland an. Deren Anteil an der Gesamtbevölkerung entspreche 89,0 %. Insgesamt ergibt sich eine Anzahl von 139 bis 438 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in der GKV-Zielpopulation, für die laut pU eine routinemäßige Prophylaxe mit Lanadelumab von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das methodische Vorgehen des pU sowie die Anteilswerte in Schritt 2 und 4 basieren auf der Erstbewertung von Lanadelumab aus dem Jahr 2019 [35,36]. Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar.

Es bestehen jedoch weiterhin die methodischen Mängel, die bereits in der entsprechenden Erstbewertung [35] benannt wurden: Es ist unklar, inwieweit die für Griechenland geschätzte HAE-Prävalenzrate (Untergrenze Schritt 2) von 1,07:100 000 Personen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Es ist nicht auszuschließen, dass die wahre Prävalenzrate in Deutschland maßgeblich von der vom pU herangezogenen Prävalenzrate abweicht. Daher ist diese Prävalenzrate für Deutschland mit Unsicherheit behaftet. Weiterhin ist darauf

hinzuweisen, dass die vom pU zugrunde gelegte HAE-Prävalenzrate aus Griechenland Patientinnen und Patienten mit HAE vom Typ III umfasst, die auf Basis der Angaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in das Anwendungsgebiet fallen. Dieser Anteil ist allerdings mit 2,5 % vernachlässigbar gering.

Hinsichtlich der Angabe aus der Expertenbefragung (Schritt 4) ist festzuhalten, dass sich die vom pU zugrunde gelegte Spanne nur auf diejenigen Patientinnen und Patienten bezieht, die zum Zeitpunkt der Befragung mit einer routinemäßigen Prophylaxe behandelt wurden. Dadurch werden diejenigen Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt, die zwar aktuell keine Langzeitprophylaxe erhalten, für die jedoch eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt und somit zur Zielpopulation gehören.

Insgesamt ist weiterhin von einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auszugehen, da sich die Expertenbefragung aus dem Jahr 2018 nur auf diejenigen Patientinnen und Patienten bezieht, die mit einer routinemäßigen Prophylaxe behandelt werden. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die im aktuellen Jahr eine solche Prophylaxe infrage kommt, kann höher liegen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU rechnet mit einer gleichbleibenden Prävalenz- und Inzidenzrate zwischen den Jahren 2021 bis 2026.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 X, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor

Der pU legt in Modul 3 A Angaben zu 2 C1-Esterase-Inhibitoren vor. Im Folgenden werden jedoch ausschließlich die Kostenangaben des wirtschaftlicheren Präparats bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Lanadelumab und dem C1-Esterase-Inhibitor entsprechen den Fachinformationen [22,37].

Da in den Fachinformationen [22,37] keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [22,37].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Lanadelumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [22,37] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Lanadelumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 191 757,54 € bis 384 990,14 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind ebenfalls plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der mit Lanadelumab behandelten Patientinnen und Patienten im Versorgungsalltag wesentlich kleiner als die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ist. Dies begründet er damit, dass weitere Medikamente zur Prophylaxe von HAE-Attacken zur Verfügung stehen. Über die Häufigkeit von Kontraindikationen und Therapieabbrüchen liegen laut pU keine Daten vor. Der pU geht davon aus, dass die Therapie ambulant erfolgt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: 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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Lanadelumab	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, für die eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt	139–438	Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist weiterhin von einer Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auszugehen, da der pU auf Grundlage einer Befragung aus dem Jahr 2018 die Anzahl der Patientinnen und Patienten bestimmt, die mit einer routinemäßigen Prophylaxe behandelt werden. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die im aktuellen Jahr eine routinemäßige Prophylaxe infrage kommt, kann jedoch höher liegen.
a. Angabe des pU. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Lanadelumab	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, für die eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt	191 757,54– 384 990,14	0	0	191 757,54– 384 990,14	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind jeweils plausibel.
eine Routineprophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor ^b		159 607,92– 212 752,29	0	0	159 607,92– 212 752,29	
<p>a. Angaben des pU. b. Die Bewertung erfolgt auf Basis des wirtschaftlichsten Präparats. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Besondere Anforderungen an die Qualifikation des medizinischen Personals bestehen nicht. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte nur durch einen in der Behandlung von Patienten mit HAE erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Lanadelumab darf nur vom Patienten selbst oder von einer Betreuungsperson angewendet werden, nachdem eine Schulung in der Technik zur subkutanen Injektion durch einen Angehörigen der Gesundheitsberufe erfolgt ist.

Anforderung an die Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen. Bei Patienten, die unter einer Behandlung attackenfrei sind, kann eine Dosisreduzierung von 300 mg Lanadelumab alle vier Wochen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit geringem Körpergewicht.

Lanadelumab ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen. Bei einer trotz Behandlung auftretenden Durchbruchs-HAE-Attacke ist eine individuell auf den Patienten abgestimmte Behandlung mit einer zugelassenen Bedarfsmedikation einzuleiten.

Lanadelumab ist ausschließlich zur subkutanen Anwendung vorgesehen.

Wenn eine Lanadelumab-Dosis versäumt wird, ist der Patient anzuweisen, die Injektion so bald wie möglich nachzuholen, wobei ein Abstand zwischen den Injektionen von mindestens zehn Tagen zu gewährleisten ist.

Gegenanzeigen

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Es ist nicht zu erwarten, dass das Alter Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Lanadelumab hat. Für Patienten über einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Es wurden keine Studien zu Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung Auswirkungen auf die Exposition gegenüber

Lanadelumab hat. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Es wurden keine Studien zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Lanadelumab oder auf das Sicherheitsprofil hat. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lanadelumab bei Schwangeren vor. Es ist nicht bekannt, ob Lanadelumab in die Muttermilch übergeht. Die Wirkung von Lanadelumab auf die Fertilität wurde beim Menschen nicht untersucht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lanadelumab bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine speziellen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Auf der Grundlage der Merkmale von Lanadelumab sind keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln zu erwarten.

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet. Es liegen keine Informationen zur Identifizierung möglicher Anzeichen und Symptome einer Überdosierung vor. Falls Symptome auftreten, wird eine symptomatische Behandlung empfohlen. Es ist kein Antidot verfügbar.

Weitere Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von Lanadelumab zu entnehmen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA et al. Effect of Lanadelumab Compared with Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2018; 320(20): 2108-2121. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.16773>.
4. Dyax. 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) [online]. [Zugriff: 18.05.2021]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.
5. Dyax. 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) [online]. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003943-20.
6. Lumry WR, Weller K, Magerl M et al. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. Allergy 2020. <https://dx.doi.org/10.1111/all.14680>.
7. Shire. Efficacy and Safety Study of DX-2930 to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE [online]. 2019 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586805>.
8. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. Allergy 2020; 75(11): 2879-2887. <https://dx.doi.org/10.1111/all.14416>.
9. Takeda. PATient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro vs. Cinryze based on CHANGE and HELP studies (PATCH) according to IQWiG methodology; study report [unveröffentlicht]. 2021.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf.
11. Craig T, Zuraw B, Longhurst H et al. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(6): 1793-1802.e2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.054>.
12. European Medicines Agency. Takhzyro; Orphan Maintenance Assessment Report [online]. 2018 [Zugriff: 20.07.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/takhzyro-epar-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
13. Dyax. HELP Study Extension: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) [online]. [Zugriff: 25.05.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005255-27.
14. Riedl MA, Bernstein JA, Craig T et al. A Phase 3 open-label extension study of the efficacy and safety of lanadelumab for the prevention of angioedema attacks in patients with hereditary angioedema: Trial design. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017; 13(Supplement 2). <https://dx.doi.org/10.1186/s13223-017-0198-5>.
15. Shire. Long-term Safety and Efficacy Study of DX-2930 (SHP643) to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE [online]. 2020 [Zugriff: 25.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741596>.
16. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med* 2012; 125(9): 938. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.02.020>.
17. Shire. Open-Label C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Prevention of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks (CHANGE 3) [online]. 2021 [Zugriff: 15.07.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462709>.
18. Zuraw BL, Busse PJ, White M et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363(6): 513-522. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805538>.
19. Lumry WR, Miller DP, Newcomer S et al. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35(5): 371-376. <https://dx.doi.org/10.2500/aap.2014.35.3783>.
20. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: 15657. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.15657>.

21. Hahn J, Trainotti S, Wigand MC et al. Prospective Analysis in Patients With HAE Under Prophylaxis With Lanadelumab: A Real-life Experience. *J Drugs Dermatol* 2020; 19(10): 978-983. <https://dx.doi.org/10.36849/JDD.2020.5269>.
22. Takeda. TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2020 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2020 [Zugriff: 23.10.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
24. Aygoren-Pursun E, Magerl M, Maetzel A et al. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: A systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 73. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-018-0815-5>.
25. Psarros F, Koutsostathis N, Farmaki E et al. Hereditary angioedema in Greece: the first results of the greek hereditary angioedema registry. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164(4): 326-332. <https://dx.doi.org/10.1159/000366276>.
26. Roche O, Blanch A, Caballero T et al. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: Patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(4): 498-503. [https://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61121-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61121-0).
27. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: A nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009; 161(5): 1153-1158. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x>.
28. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000; 20(6): 477-485.
29. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren C-F et al. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy and asthma proceedings* 2014; 35(2): 185-190. <https://dx.doi.org/10.2500/aap.2014.35.3738>.
30. Nordenfelt P, Nilsson M, Bjorkander J et al. Hereditary angioedema in swedish adults: Report from the national cohort. *Acta Derm Venereol* 2016; 96(4): 540-545. <https://dx.doi.org/10.2340/00015555-2274>.
31. Schoffel C, Wiednig M, Koch L et al. Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17(4): 416-423. <https://dx.doi.org/10.1111/ddg.13815>.
32. Zanichelli A, Arcoletto F, Barca MP et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10(1): 11. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0233-x>.

33. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2005 bis 2020 [online]. 2020. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
34. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre; Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2020 [Zugriff: 23.10.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=1&levelid=1603454850635#abreadcrumb>.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lanadelumab (hereditäres Angioödem) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 02.05.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/G19-04_Lanadelumab_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
36. Shire Deutschland. Lanadelumab (Takhzyro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/436/#dossier>.
37. Takeda. Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
lanadelumab OR DX-2930 OR DX2930

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
lanadelumab* OR DX-2930 OR DX2930 OR (DX 2930)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
lanadelumab OR DX-2930 OR DX2930 OR DX 2930

Anhang B Studiencharakteristika der nicht randomisierten Vergleiche

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT: Lanadelumab vs. C1-Esterase-Inhibitor (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PATCH ^b	retrospektiver, nicht randomisierter Vergleich von individuellen Patientendaten aus mehreren Studien ^c	Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre mit HAE Typ I oder II	Lanadelumab 300 mg s.c. alle 2 Wochen (N = 111 ^e) C1-Esterase-Inhibitor 1000 I.E. i. v. alle 3–7 Tage (N = 120 ^e)	Behandlung: 26 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HELP^d Studien: 41 Zentren in Deutschland, Italien, Jordanien, Kanada, USA, Vereinigtes Königreich 03/2016–04/2017 ▪ HELP-OLE^d: 05/2016–10/2019 ▪ CHANGE-3^e: 47 Zentren in USA 03/2006–06/2009 	primär: Anzahl HAE-Attacken sekundär: Reduktion von HAE-Attacken, attackenfreie Patienten, UEs
Hahn 2020	Beobachtungsstudie prospektiv, offen	vorbehandelte ^f (≥ 6 Monate) Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre mit HAE Typ I oder II und <ul style="list-style-type: none"> ▪ unzureichender Krankheitskontrolle unter Bedarfsmedikation oder ▪ signifikanter Anzahl HAE-Attacken unter Routineprophylaxe 	Lanadelumab (N = 12) Davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^f : Lanadelumab 300 mg s.c. alle 2 Wochen (n = 3)	Screening: k. A. Behandlung: ≥ 6 Monate Beobachtung: ≥ 6 Monate	Deutschland Zeitraum: k. A.	Anzahl HAE-Attacken, gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT: Lanadelumab vs. C1-Esterase-Inhibitor (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
HELP (Post-hoc-Auswertung)	post hoc intraindividuell kontrollierter Vergleich offener Vorbehandlung mit C1-Esterase- Inhibitor Routineprophylaxe vor Studienbeginn im Vergleich zu doppelblind randomisierter Lanadelumab Behandlung	vorbehandelte Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre mit HAE Typ I oder II	HELP (N = 126) Vom pU ausgewertet Teilpopulation: C1-Esterase-Inhibitor (N = 33) ▪ Lanadelumab 300 mg s.c. alle 2 Wochen (n = 14) ▪ Lanadelumab 300 mg s.c. alle 4 Wochen (n = 19)	Screening ^g : 2–8 Wochen Behandlung: 26 Wochen ^d Beobachtung: 8 Wochen	41 Zentren in Deutschland, Italien, Jordanien, Kanada, USA, Vereinigtes Königreich 03/2016–04/2017	Primär: Anzahl HAE-Attacken
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4. Für die Studien Hahn 2020 ist die Hierarchie der Endpunkte unklar.</p> <p>b. Patientinnen- und Patientenvergleich von Effizienz und Sicherheit von Lanadelumab vs. C1-Esterase-Inhibitor basierend auf CHANGE und HELP Studien</p> <p>c. der pU hat folgende Studien und Anzahl Patientinnen und Patienten in den Vergleich eingeschlossen: Lanadelumab: HELP n = 27 (N = 126), HELP-OLE: n = 84 (N = 212); C1-Esterase-Inhibitor: CHANGE-3 n = 120 (N = 146)</p> <p>d. Nach Beendigung der Studie HELP, konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Verlängerungsstudie (HELP-OLE) teilnehmen.</p> <p>e. Verlängerungsstudie der Studie CHANGE-1 Part B</p> <p>f. Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor 1000 I. E. i. v. alle 2 Wochen (n = 3; entspricht der vom pU ausgewerteten Teilpopulation) oder Bedarfsmedikation (Icatibant 30 mg s.c. oder C1-Esterase-Inhibitor i. v., n = 9)</p> <p>g. einschließlich einer Auswasch- und Run-in-Phase</p> <p>HAE: hereditäres Angioödem; I.E.: Internationale Einheiten; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Rascher, Wolfgang	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?