



(20923) TAKHZYRO, Takeda Pharma AG

Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. März 2021

1 Zulassung Swissmedic

TAKHZYRO wurde von Swissmedic per 6. Juni 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„TAKHZYRO wird angewendet zur Langzeitprophylaxe von Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Patienten ab 12 Jahren.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Lanadelumab, der Wirkstoff des Arzneimittels TAKHZYRO, ist ein vollhumaner Antikörper, der Plasma-Kallikrein inhibiert und dadurch hereditäre Angioödem-Attacken verhindern soll. Lanadelumab soll prophylaktisch eingesetzt werden. Die Halbwertszeit von Lanadelumab beträgt 14 Tage, und die Zeit bis zur Steady-State-Konzentration beträgt ungefähr 70 Tage.

In der Schweiz stehen folgende Arzneimittel in der Indikation «erbliches Angiödem» zur Verfügung (Akutbehandlung und/oder Prophylaxe):

Berinert (C1-Esterase-Inhibitor aus Humanplasma, i.v. Applikation) zur Therapie des **akuten Schubes** und zur **Prophylaxe vor Operationen** (zugelassen und vergütungspflichtig zu Lasten der OKP).

Berinert SC (C1-Esterase-Inhibitor aus Humanplasma) zur **Routineprävention akuter Schübe** bei hereditärem Angioödem (HAE) (zugelassen, noch nicht auf der Spezialitätenliste gelistet).

Cinryze (C1-Esterase-Inhibitor aus Humanplasma, i.v. Applikation) zur Behandlung von Angioödemen infolge C1-Inhibitor-Mangel: **Behandlung** und **präoperative Prävention** von Attacken. Langzeit Prophylaxe alle 3 oder 4 Tage bei Patienten mit häufigen und/oder schweren Attacken, bei denen eine Therapie mit Androgenen oder Tranexamsäure keinen ausreichenden Erfolg brachte oder mit unzumutbaren Nebenwirkungen verbunden ist.

Firazyr (Icatibant, Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonist, subkutane Applikation) zur symptomatischen Behandlung **akuter Attacken** eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel. Firazyr ist vergütungspflichtig in der Indikation Hereditäres angioneurotisches Oedem.

Cyklokapron (Antifibrinolytikum)

Kalbitor (Ecallantide, ein Plasma-Kallikrein Inhibitor, subkutane Applikation) ist in den USA zugelassen zur Behandlung akuter HAE-Attacken. In Europa ist die Zulassung für Kalbitor beantragt worden, aber wieder zurückgezogen worden.

Studie 1

HELP (Studie DX-2930-03) Banerji A et al, Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial, in: JAMA 2018 Nov 27; 320(20): 2108-2121 (NCT02586805)

Design

Bei der HELP-Studie handelt es sich um eine multizentrische, vierarmige, doppelblinde, Placebo-kontrollierte randomisierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign über 26 Wochen, bei der die Wirksamkeit von Lanadelumab in subkutaner Applikation zur Verhinderung von Attacken des hereditären Angioödems bei Patienten (randomisiert N=125, gescreent: N=159, Ausschluss von 33 Patienten) mit HAE¹ Typ I oder Typ II versus Placebo untersucht wurde (nach einer 4-wöchigen Run-in-Phase mit einer **HAE-Attackenrate von 1 Attacke pro 4 Wochen** → in Zulassungsstudien für Cinryze und Haegarda musste die Attackenrate der Patienten für einen Einschluss bei 2 oder mehr Attacken pro Monat in der Vergangenheit sein). Es schliesst sich eine Verlängerungsstudie über 26 Wochen an. 113 Patienten (90.4%) beendeten die Studie, wovon 109 Patienten in die offene Verlängerungsstudie eingeschlossen werden konnten.

4-wöchige Run-in-Phase:

Patienten mit mehr als 3 Attacken konnten auch schon früher in die Studie eingeschlossen werden. Patienten ohne 1 Attacke konnten die Run-in-Phase um weitere 4 Wochen verlängern, während der Verlängerungszeit mussten sie jedoch mehr als 2 vom Prüfarzt bestätigte HAE-Attacken erlitten haben für einen Studieneinschluss.

Intervention:

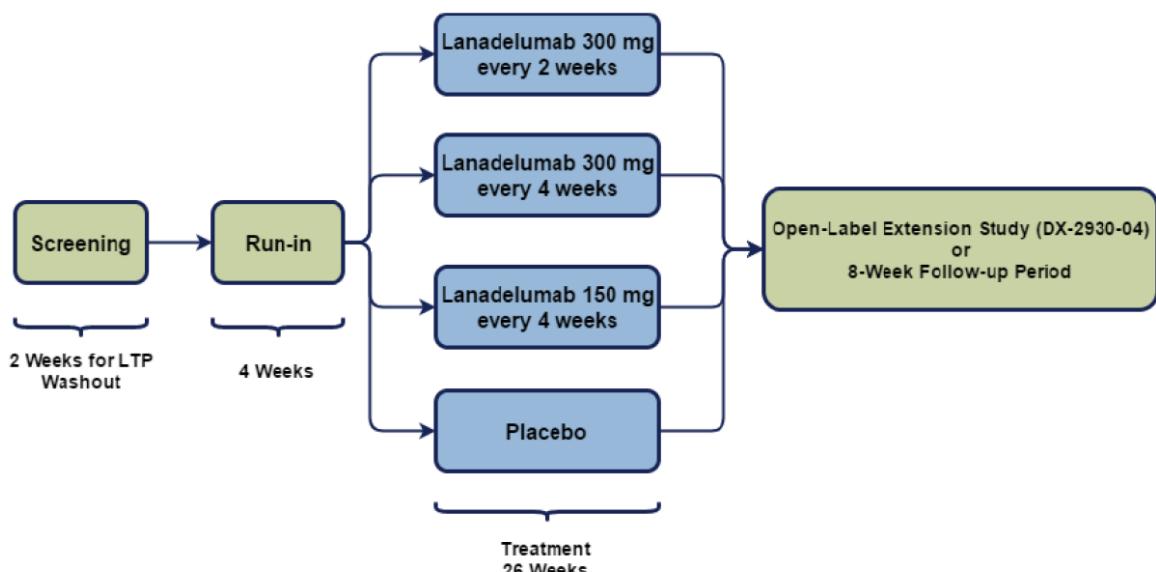
- ◆ **150mg Lanadelumab s.c. alle 4 Wochen (N=28)**
- ◆ **300mg Lanadelumab s.c. alle 4 Wochen (N=29)**
- ◆ **300mg Lanadelumab s.c. alle 2 Wochen (N=27)**
- ◆ **Placebo alle 2 Wochen (N=41)**

Patienten Charakteristika	Placebo	Lanadelumab 150mg alle 4 Wo	Lanadelumab 300mg alle 4 Wo	Lanadelumab 300mg alle 2 Wo
Anzahl Patienten (N)	41	28	29	27
Geschlecht				
Männlich	7	8	10	12
weiblich	34	20	19	15
Mittlere Anzahl Attacken / Monat at baseline (Run-in-Phase), SD	4.02 (3.26)	3.22 (1.83)	3.71 (2.51)	3.52 (2.33)
Anzahl Attacken im letzten Monat:				
Mean	4.15	4.61	3.76	2.96
Median	3.0	3.0	2.0	2.0
Anzahl Attacken in den letzten 12 Monaten:				
Mean	45.46	47.07	37.07	22.15
Median	30.0	34.00	24.00	20.00
Normalisierte Run-in-Attackenrate: Anzahl Patienten (%) mit Attacken pro Monat wie folgt:				
1 – <2	12 (29.3)	10 (35.7)	9 (31.0)	7 (25.9)
2 – <3	8 (19.5)	3 (10.7)	5 (17.2)	6 (22.2)
	21 (51.2)	15 (53.6)	15 (51.7)	14 (51.9)

¹ HAE: hereditäres Angioödem

≥ 3				
Einsatz von Langzeitprophylaxe 3 Monate vor Screening:				
Plasma-C1-Inhibitor	22 (53.7)	9 (32.1)	18 (62.1)	11 (40.7)
Orale Therapie ²	1 (2.4)	2 (7.1)	1 (3.4)	0
Kombinationstherapie ³	1 (2.4)	1 (3.6)	1 (3.4)	3 (11.1)
Keine Prophylaxe	17 (41.5)	16 (57.1)	9 (31.0)	13 (48.1)

Der Anteil an Männern war im Placebo-Arm 17.1% und in den Lanadelumab-Armen 35.7%. Es gibt Publikationen, die darauf hindeuten, dass Frauen ein schwerer ausgeprägtes Krankheitsbild aufweisen. Die mittlere Rate an HAE-Attacken während der Run-in-Phase scheint nicht ausbalanciert zu sein und die Standardabweichungen sind gross. Dies kann Einfluss auf die Robustheit der Daten haben.



Haupt einschlusskriterien:

- 1) HAE Typ I oder Typ II basierend auf:
 - a) Dokumentierte, mit HAE vereinbare Anamnese UND
 - b) C1-INH Funktionslevel < 40% des Normalen oder C1-INH-Level bei 40-50% des Normalen mit gleichzeitig tiefem C4-Level UND
 - c) Alter beim Symptom-Onset ≤ 30 Jahre, familiäre History vereinbar mit Typ I oder Typ II HAE, ODER normale C1q
- 2) Während der Run-in-Phase mindestens 1 vom Prüfarzt bestätigte HAE-Attacke innerhalb von 4 Wochen

Haupt ausschlusskriterien:

- 1) Diagnose einer anderen Form von chronischem Angioödem (erworbenes Angioödem, Typ III HAE, idiopathisches Angioödem, chronisches Angioödem mit Urtikaria)
- 2) Leberfunktionsstörungen: ALT oder AST > 3x ULN oder totales Bilirubin > 2x ULN (ausser die Erhöhung ist bedingt durch Gilbert Syndrom).

Statistik

Die Studie war gepowert, um den Effekt von Lanadelumab versus Placebo zu vergleichen, **nicht aber, um den Effekt zwischen den Behandlungsgruppen zu vergleichen**. Der primäre Endpunkt und die

² Orale Therapie: Androgene (in der CH nicht zugelassen für vorliegende Indikation), Antifibrinolytika (Bsp. Cyklokapron)

³ Kombinationstherapie: C1-Inhibitor plus orale Therapie

sekundären Endpunkte wurden für jede aktive Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo ausgewertet, wobei ein Poisson-Regressionsmodell zugrunde gelegt wurde (einschliesslich Kovariable für die normalisierte run-in-Attackenrate. Um dem multiplen Testen Rechnung zu tragen, wurden der primäre Endpunkt und die hierarchisch angeordneten (rank-ordered) sekundären Endpunkte⁴ in fixer Sequenz für jede Lanadelumab-Behandlungsgruppe versus Placebo getestet (Bonferroni-basiertes Ga-tekeeping Prozedere). Für die Behandlungarme resp. den Vergleich der Gruppen (wofür die Studie nicht angelegt war) wurde auf einem 0.0167-Level getestet.

Dokumentation und Erfassung von Attacken

Die Patienten sind angehalten worden, innerhalb von 72 Stunden nach Auftreten einer Attacke sich zu melden, damit die HAE-Attacke durch geschultes Personal beurteilt werden konnte. Die Patienten mussten folgende Aspekte zur Attacke dokumentieren:

- ▶ Datum und Zeitpunkt des ersten Auftretens der Attacke
- ▶ Beschreibung von Symptomen und Lokalisation
- ▶ Einfluss auf Aktivität und ob Hilfestellung oder eine medizinische Intervention erforderlich war (inkl. Hospitalisationen oder Behandlung in Notfallstationen)
- ▶ Medikation zur Akutbehandlung der Attacke
- ▶ Nach Verschwinden der Attacke: Datum und Zeitpunkt, ab dem keine Symptome mehr vorhanden waren

Die Schwere der Attacken wurden eingestuft als

- ◆ **Mild:** vorübergehende oder mildes Unbehagen (Dauer weniger als 48h), weder medizinische Intervention noch Therapie notwendig)
- ◆ **Moderat:** milde bis moderate Beeinträchtigung der Aktivität, Hilfestellung erforderlich, keine oder minimale medizinische Intervention oder Therapie erforderlich
- ◆ **Schwer:** erhebliche Beeinträchtigung in der Aktivität, Hilfestellung erforderlich, medizinische Intervention oder medizinische Behandlung notwendig
- ◆ **Lebensbedrohlich**

Primärer Endpunkt:

Anzahl prüfarztbestätigter HAE Attacken während der Wirksamkeitsevaluationsperiode (Tag 0-182)

Definition HAE-Attacke:

Definiert als Ereignis mit Zeichen und Symptomen, die vereinbar sind mit einer Attacke in mindestens einer der folgenden Lokalisationen:

- ◆ Peripheres Angioödem: kutane Schwellung, die Extremitäten, Gesicht, Hals, Torso und/oder genitourinäre Region betrifft
- ◆ Abdominales Angioödem: abdominale Schmerzen mit oder ohne abdominale Blähung/Dehnung, Nausea, Erbrechen oder Diarrhoe
- ◆ Laryngeales Angioödem: Stridor, „Dyspnoe“, Sprechschwierigkeiten, Schluckbeschwerden, Engegefühl im Hals, Schwellung der Zunge, des Gaumens, des Zäpfchens, des Kehlkopfes.

Es oblag dem Prüfarzt zu bestimmen, dass es sich beim Ereignis nicht um einen HAE Attacke handelt, trotz Präsenz der oben genannten Symptome, wenn eine atypische Erscheinungsform darauf hindeutete, dass eine alternative Diagnose vorliegen muss. Prodromalsymptome per se wurden nicht als Attacke betrachtet.

Sekundäre Endpunkte

- Anzahl an prüfarztbestätigter HAE Attacken, die einer akuten Therapie bedurften (Tage 0-182)
- Anzahl an prüfarztbestätigten moderaten oder schweren HAE Attacken (Tage 0-182)
- Anzahl an prüfarztbestätigter HAE Attacken (Tage 14-182)

Resultate

Übersicht: Effektvariabilität (deskriptiv) und Effektschätzung (Database lock 13. April 2017)

Angaben zu Attacken N Anzahl Patienten / (%) / m = Anzahl events	Placebo	Lanadelumab 150mg alle 4 Wo	Lanadelumab 300mg alle 4 Wo	Lanadelumab 300mg alle 2 Wo
--	---------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

⁴ Sequentielle Testung in folgender Reihenfolge: 1) Anzahl akut-behandlungsbedürftiger HAE-Attacken während Behandlungsperiode 2) Anzahl moderater oder schwerer HAE-Attacken während Behandlungsperiode 3) Anzahl HAE-Attacken, Tage 14-182

Anzahl Patienten (N)	41	28	29	27
Lokalisation der Attacken während der Run-in-Phase				
HAE-Attacken				
◆ Abdomina	41 (100), 127	28 (100), 81	29 (100), 77	27 (100), 78
◆ Laryngeal	27 (65.9), 61	20 (71.4), 29	19 (65.5), 30	14 (51.9), 21
◆ Peripher	0	4 (14.3), 4	1 (3.4), 1	1 (3.7), 1
	33 (80.5), 66	22 (78.6), 48	22 (75.9), 46	24 (88.9), 56
Lokalisation der Attacken während der Behandlungsphase				
HAE-Attacken				
◆ Abdomina	40 (97.6), 572	17 (60.7), 84	20 (69.0), 105	15 (55.6), 46
◆ Laryngeal	35 (85.4), 245	14 (50.0), 38	17 (58.6), 78	9 (33.3), 23
◆ Peripher	8 (19.5), 11	1 (3.6), 3	1 (3.4), 1	3 (11.1), 3
	37 (90.2), 316	10 (35.7), 43	12 (41.4), 26	9 (33.3), 20
On-Demand-Behandlung während der Attacken während der Run-in-Phase				
◆ Ecallantide	2 (4.9), 2	3 (10.7), 5	6 (20.7), 8	1 (3.7), 3
◆ Icatibant	22 (53.7), 38	13 (46.4), 28	13 (44.8), 41	13 (48.1), 32
◆ C1-Inhibitoren	22 (53.7), 77	12 (42.9), 32	14 (48.3), 28	12 (44.4), 34
○ C1-Inhibitor (nanofil.)	6 (14.6), 24	5 (17.9), 10	5 (17.2), 9	6 (22.2), 12
○ C1-Inhibitor (plasm.)	16 (39.0), 53	8 (28.6), 22	9 (31.0), 19	6 (22.2), 22
On-Demand-Behandlung während der Attacken während der Behandlungsphase				
◆ Ecallantide	5 (12.2), 12	1 (3.6), 1	6 (20.7), 18	0
◆ Icatibant	27 (65.9), 172	9 (32.1), 25	11 (37.9), 69	10 (37.0), 20
◆ C1-Inhibitoren	27 (65.9), 362	7 (25.0), 31	4 (13.8), 7	6 (22.2), 26
○ C1-Inhibitor (nanofil.)	8 (19.5), 141	3 (10.7), 10	2 (6.9), 2	4 (14.8), 12
○ C1-Inhibitor (plasm.)	21 (51.2), 223	5 (17.9), 21	2 (6.9), 5	3 (11.1), 14
Attackendauer während Run-in-Phase				
Anzahl Patienten	28	29	27	41
HAE Attackendauer				
Mean (SD)	38.9 (32.57)	28.0 (21.62)	35.6 (23.34)	31.2 (24.64)
<12h	7 (25.0)	8 (27.6)	2 (7.4)	9 (22.0)
12 bis 24h	5 (17.9)	7 (24.1)	9 (33.3)	11 (26.8)
> 24h bis 48h	6 (21.4)	10 (34.5)	10 (37.0)	13 (31.7)
> 48h	10 (35.7)	4 (13.8)	6 (22.2)	8 (19.5)
Attackendauer während Behandlungsphase				
Anzahl Patienten*	17	20	15	40
HAE Attackendauer (h)				
Mean (SD)	35.6 (24.89)	26.0 (21.10)	26.6 (22.73)	33.5 (23.41)
<12h	4 (14.3)	6 (20.7)	5 (18.5)	8 (19.5)
12 bis 24h	2 (7.1)	6 (20.7)	3 (11.1)	10 (24.4)
> 24h bis 48h	7 (25.0)	6 (20.7)	4 (14.8)	12 (29.3)
> 48h	4 (14.3)	2 (6.9)	3 (11.1)	10 (24.4)

* nur Patienten mit Attacken

Ein signifikant höherer Anteil an Patienten war frei von HAE-Attacken (präspezifizierter explorativer Endpunkt): 39.3% in der 150mg every-4-week Gruppe, 31% in der 300mg every-4-week Gruppe und 44.4% in der 300mg every-2-week Gruppe verglichen mit Placebo (2.4%).

Die Wirksamkeit in der zugelassenen Dosierung (300mg alle 2 Wochen) basiert auf **27 Patienten**. Patienten unter 18 Jahren hatten eine Reduktion der mittleren (mean) HAE-Attackenrate von 0.30 in Lanadelumab 300mg q4wks-Gruppe und 0.31 in der 300mg q2wks-Gruppe verglichen mit Placebo (0.92).

Bei Jugendlichen zwischen ≥ 12 Jahren und < 18 Jahren ist die Datenlage limitiert (nur 8% der Patienten in der Studie waren Jugendliche).

Die absolute Veränderung verglichen zu Baseline betrug für alle Endpunkte **38-40% im Placebo-Arm** und 84-86%, 84-97% und 88-92% in der Lanadelumab 150mg q4wks-Gruppe, 300mg q4wks-Gruppe resp. der 300mg q2wks-Gruppe. Es muss jedoch gesagt werden, dass die sekundären Endpunkte nicht unabhängig von den primären Endpunkten sind, dh. die Resultate sind bis zu einem gewissen Grade redundant.

Des Weiteren kann dem Assessment Report der EMA folgende Aussage entnommen werden:
«*The benefit/risk ratio for subjects having had only one single attack cannot be considered positive*».

Die Anfangsdosierung beträgt 300mg alle 2 Wochen. Ein Dosisintervall von 300mg alle 4 Wochen ist ebenfalls wirksam und kann in Erwägung gezogen werden, wenn der Patient seit mehr als 6 Monaten gut eingestellt ist (z.B. keine Attacken erlitten hat). Rund 42% der 4216 verabreichten Lanadelumab-Dosen waren Selbstverabreicherungen.

Sicherheit / Verträglichkeit

52 von 84 Patienten (62%) in den 3 Lanadelumab-Armen hatten mindestens 1 treatment-emergent HAE Attack reported event. Der häufigste TEAE (exklusive HAE-Attacken) war Schmerz an der Injektionsstelle (42.9%). Ebenfalls traten auf: virale Infekte der oberen Atemwege (23.8%), Kopfschmerzen (20.2%), Erytheme an der Injektionsstelle (9.5%). 10 von 84 (11.9%) Patienten in der Lanadelumab-Gruppe und 2 von 41 Patienten in der Placebo-Gruppe (4.9%) waren Antidrug-Antibodies-positiv (low titer). 2 Patienten, welche mit Lanadelumab behandelt wurden entwickelten Antikörper mit neutralisierenden Eigenschaften.

Veränderung von Laborparametern:

Es konnte ein Trend für eine leichte aPTT-Erhöhung (und andere Koagulationsparameter) verzeichnet werden. Eine aPTT-Verlängerung kann als Target Effekt der Plasma-Kallikrein-Hemmung erwartet werden. Erhöhte ALT $> 3x$ ULN wurde für 10 von 233 Patienten festgestellt.

Langzeitsicherheitsdaten fehlen.

Expertengutachten

Es liegen mehrere Expertengutachten vor. Darin wurden folgende Aussagen gemacht:

Die Führung eines HAE-Tagebuches wird als zwingend angesehen (u.a. da es keine verlässlichen Biomarker gibt zur Verlängerung des Dosierungsintervall) und der Zugang zu TAKHZYRO soll über HAE-Zentren geregelt werden. Es ist zu beachten, dass zwischen Attackenschwere und Verlaufsform unterschieden wird. Die Verlaufsform ist im Grossen und Ganzen stabil über lange Zeiträume. Ein Experte äusserte sich dahingehend, dass bei Patienten mit < 1 Attacke pro Monat und milder Verlaufsform keine Vergütung von TAKHZYRO vorzusehen ist. Andere Experten sehen den Einsatz von TAKHZYRO als Zweitlinientherapie (nach ungenügender Symptomkontrolle unter C1-Inhibitoren). Eine Vergütung kann vorgesehen werden bei ungenügender Symptomkontrolle unter C1-Inhibitoren oder ≥ 2 Attacken pro Monat mit (schweren) Attacken. Bei ungenügender Wirkung von C1-Inhibitoren tritt innerhalb von 2-3 Tagen nach der letzten Gabe ein Rezidiv ein, oder aber es treten Durchbruchattacken über einige Monate hinweg auf. Für die Messung der Aktivität der Erkrankung der der Angioödemaktivitätsscore (AAS) herangezogen werden, der publiziert wurde von Weller K et al, Development, validation and initial results of the Angioedema Activity Score, in: Allergy, 2013. [Anm. BAG: dem BAG ist nicht bekannt, dass dieser Score bereits im Rahmen von klinischen Studien berücksichtigt wird]. Die Therapie kann individualisiert werden und das Dosisintervall schrittweise von einem 14-tägigen Dosierungsintervall aus verlängert werden, solange der Patient beschwerdefrei ist.

Medizinische Leitlinien

WAO⁵/EAACI⁶ Guideline mit folgenden Empfehlungen:

Recommendation 8:

We recommend prophylaxis be considered for patients who face events in life that are associated with increased disease activity. Grade of evidence: D

[Anm. BAG: es werden hierzu keine Kriterien angegeben]

Recommendation 9:

We recommend that patients are evaluated for long-term prophylaxis at every visit. Disease burden and patient preference should be taken into consideration. Grade of evidence: D.

Recommendation 10:

We recommend use of C1-Inhibitor for first-line long-term prophylaxis. Grade of evidence: A.

Recommendation 11:

We suggest to use androgens as second-line long-term prophylaxis. Grad of evidence: C.

Recommendation 12:

We suggest adaptation of long-term prophylaxis in terms of dosage and / or treatment interval as needed to minimize burden of disease. Grade of evidence: D.

Evidence grades:

A: Randomized, double-blind clinical trial of high quality

B: Randomized clinical trials of lesser quality

C: Comparative trial with severe methodological limitations

D: Adapted from existing consensus document or statement based on expert opinion voting during consensus conference

Für die S1-Leitlinie zum Hereditären Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel sei auf die eingangs dargelegten allgemeinen Bemerkungen verwiesen.

Zum Zeitpunkt der Erstellung konnte Lanadelumab weder in der S1-Leitlinie, noch in der WAO/EAACI 2017 Guideline berücksichtigt werden.

In den neueren, internationalen Guidelines wird Lanadelumab zur Langzeitprophylaxe aufgenommen:

- **2019 International/Canadian HAE Guideline** (*Betschel et al. Allergy Asthma Clin Immunol (2019) 15:72*)

Recommendation 28: Subcutaneous C1-INH or Lanadelumab should be used as first-line for long-term prophylaxis. [Level of Evidence: Consensus. Strength of Recommendation: Strong.]

- **2020 US HAEA Guideline** (*Busse et al. J Allergy Clin Immunol Pract. (2021) Jan;9(1):132-150.e3.)*
Prophylactic treatment recommendation: Long-term prophylactic treatment of HAE-C1INH should include first-line medications (IV C1INH, SC C1INH, or lanadelumab). [Quality of Evidence: High. Strength of Recommendation: Strong.]

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Alle Lanadelumab-Behandlungsgruppen zeigten eine statistisch signifikante Reduktion der mittleren HAE-Attacken-Rate, der Anzahl an akut behandlungsbedürftigen HAE-Attacken, der Anzahl an moderaten bis schweren HAE-Attacken und der Anzahl an HAE-Attacken von Tag 14-182 verglichen mit Placebo (Superiorität im Vergleich zu Placebo). Die Anzahl an HAE-Attacken unter Lanadelumab-Behandlung versus Placebo von Tag 14 an bis Tag 182 war ähnlich wie diejenige von Tag 0 an bis Tag 182, was ein early onset Behandlungseffekt für Lanadelumab zeigt. 38.1% der Patienten unter Lanadelumab-Behandlung waren über die ganze Periode hinweg (26 Wochen) attackenfrei. Die HAE-Attackenrate konnte um rund 1.5 Attacken / 4 Wochen in der 150mg q4wks-Gruppe und 300mg q4wks-Gruppe und um 1.75 Attacken / 4 Wochen in der 300mg q2wks-Gruppe gesenkt werden. Es ist ein **Placebo-Effekt** zu verzeichnen, da rund 1/3 der Patienten im Placebo-Arm eine ≥50%-ige Reduktion der Attackenrate verzeichnete. Leider fehlt ein aktiver Vergleich und bedingt durch die geringe Anzahl Patienten in den einzelnen Studienarmen waren die Baseline-Charakteristika (demographisch, klinisch) nicht ausgeglichen. Die Run-in-Phase hat einen selektionierenden Effekt. Langzeitdaten zu

⁵ WAO: World Allergy Organization

⁶ EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology

Wirksamkeit und Sicherheit fehlen. Die berichtete Anzahl Attacken in den 12 Monaten vor Screening basieren auf dem Erinnerungsvermögen der Patienten.

Keine Schlüsse können für Adoleszente gezogen werden (keine statistisch signifikanten Unterschiede). Dies ist möglicherweise auf die geringe Anzahl Patienten (N=23) dieser Altersklasse in der Zulassungsstudie zurück zu führen.

Langzeitsicherheitsdaten und Head-to-Head-Daten zu C1-Inhibitor-Konzentraten fehlen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von TAKHZYRO wurde im Vergleich zu NaCl 0.9% gezeigt, jedoch basiert diese für die Dosierung von 300mg subkutan alle 14 auf 27 Patienten und für die Dosierung von 300mg subkutan alle 4 Wochen auf 29 Patienten. Vergleichende Aussagen für die Lanadelumab-Studienarme können aufgrund der Studienanlage nicht gezogen werden. Es fehlen Langzeitsicherheitsdaten und Head-to-Head-Daten zu C1-Inhibitor-Konzentraten.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Es soll 1 Durchstechflasche zu 300mg/2ml Lanadelumab angeboten werden. Die empfohlene Dosis beträgt 300mg alle 2 Wochen. Ein Dosisintervall von 4 Wochen (300mg alle 4 Wochen) ist ebenfalls wirksam und kann gemäss Fachinformation in Erwägung gezogen werden, wenn der Patient seit mehr als 6 Monaten gut eingestellt ist (z.B. keine Attacken erlitten hat).

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA

Ausmass des Zusatznutzens: beträchtlich

Unsicherheiten der Studie:

Bei der für die Nutzenbewertung herangezogenen randomisierten und kontrollierten Studie HELP handelt es sich um eine Studie mit niedrig einzuschätzendem Verzerrungspotenzial. Es ist jedoch anzumerken, dass Lanadelumab für die „routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden HAE-Attacken“ indiziert ist, gleichzeitig jedoch Patienten mit HAE, die eine Langzeitprophylaxe zur Prävention von HAE-Attacken 2 Wochen vor dem Einschluss in die Aufnahmephase verwenden mussten, von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden. Alle Patienten, die für die Studie infrage kamen, aber eine Langzeitprophylaxe benötigten, mussten die Langzeitprophylaxe in einer Auswaschphase absetzen. Während Patienten mit einer vorangehenden Langzeitprophylaxe im Interventionsarm erneut eine Langzeitprophylaxe (mit Lanadelumab) erhielten, war dies bei Randomisierung in die Placebogruppe für die betroffenen Patienten nicht der Fall. Ungefähr die Hälfte (53,7%) der Patienten im PlaceboArm der HELP-Studie erhielt vor Einschluss in die Studie eine Langzeitprophylaxe mit einem C1-Inhibitor und hat die Prophylaxe-Behandlung während der Auswaschphase abgesetzt. Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten während der HELP-Studie keine dem derzeit angesehenen Versorgungsstandard entsprechende Prophylaxe ihrer HAE-Erkrankung erhalten. Die Anwendung von C1- Inhibitoren als Begleitmedikation war während der Studie als Akuttherapie von HAE-Attacken zulässig.

HAS

Service Médica Rendu (SMR)

Important Le service médical rendu par TAKHZYRO est important dans l'indication du traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioédème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1ère intention bien conduits pendant 3 à 6 mois (**correspondant à une utilisation en 2de intention**).

Insuffisant Le service médical rendu par TAKHZYRO est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques incluant les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioédème héréditaire (AOH) naïfs de traitements préventifs de 1ère intention

Amélioration du service médical rendu (ASMR)

**IV
(mineure)**

Compte tenu:

- de la démonstration de la supériorité de TAKHZYRO (lanadelumab) par rapport au placebo en termes de diminution du nombre de crises confirmées par les investigateurs sur toute la durée de l'étude, à savoir 26 semaines, exprimé en taux mensuel de crises (critère de jugement principal),
 - de l'absence de donnée comparative robuste versus un comparateur actif, alors qu'une telle comparaison était envisageable,
 - de la portée limitée, compte tenu de leur caractère exploratoire, des résultats observés en termes de qualité vie, critère d'importance au vu des caractéristiques de la maladie et de ses modalités de prise en charge,
 - du profil de tolérance de TAKHZYRO qui apparaît favorable, avec toutefois un recul d'administration inférieur à 1 an,
 - de la praticité de son mode d'administration en sous-cutanée
- la Commission estime que TAKHZYRO apporte **une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)** dans la prise en charge du traitement de fond préventif au long terme chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angioédème héréditaire (AOH) et intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1^{ère} intention bien conduits par voie orale (2^{de} intention)⁷.

Place dans la stratégie thérapeutique

TAKHZYRO doit être utilisé uniquement chez des patients intolérants ou insuffisamment contrôlés par des traitements préventifs de 1^{ère} intention bien conduits pendant une durée de 3 à 6 mois. TAKHZYRO est un traitement préventif de fond de 2^{de} intention chez les patients âgés de 12 ans et plus, présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-oedème héréditaire (AOH), au même titre que CINRYZE. **La place de TAKHZYRO par rapport à celle de CINRYZE ne peut être précisée, en l'absence de donnée comparative.** Le choix doit être guidé par le profil de tolérance de ces 2 médicaments, leurs modalités d'administration (administration en sous-cutanée, avec autoadministration possible par le patient (après apprentissage) de TAKHZYRO versus administration IV pour CINRYZE (inhibiteur de la C1 estérase humaine issu de plasma nanofiltré) et les préférences du patient.

La Commission souligne que le recul d'utilisation de TAKHZYRO est actuellement limité à moins d'un an. TAKHZYRO n'a pas de place dans la prévention des crises récurrentes d'AOH en 1^{ère} intention, chez des patients naïfs de traitements préventifs administrés par voie orale.

NICE [TA606]

Recommendations:

Lanadelumab is recommended as an option for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema in people aged 12 and older, only if:

- *they are eligible for preventive C1-esterase inhibitor (C1-INH) treatment in line with NHS England's commissioning policy, that is, they are having 2 or more clinically significant attacks (as defined in the policy) per week over 8 weeks despite oral preventive therapy, or oral therapy is contraindicated or not tolerated*
- *the lowest dosing frequency of lanadelumab is used in line with the summary of product characteristics, that is, when the condition is in a stable, attack-free phase (see section 2) and*
- *the company provides lanadelumab according to the commercial arrangement.*

Medizinischer Bedarf

Zur Prävention von HAE-Attacken empfehlen Guidelines C1-INH Ersatztherapien oder Lanadelumab als firstline Option. Weitere second-line Optionen beinhalten Tranexamsäure oder Androgene. Cinryze ist zwar zur Prävention bzw. Langzeitprophylaxe zugelassen und vergütungspflichtig, die intravenösen Applikation ist jedoch für die Patienten belastend und verhindert bei manchen Patienten auch Durchbruchsattacken nicht. HAE ist immer noch eine Erkrankung mit vergleichsweise hoher Mortalität. Es besteht deshalb Bedarf für Therapiealternativen zur Langzeitprophylaxe (welche auch Durchbruchsatcken verhindern) bei Patienten mit schweren Attacken und/oder schweren Verlaufsformen, welche eine Langzeitprophylaxe benötigen.

⁷ Anmerkung BAG: HAS erwähnt hier beispielsweise Tranexamsäure, Danazol.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
TAKHZYRO, 1 Vial 300mg/2ml	Fr. 13'605.13	Fr. 14'191.25

- mit einer Limitierung:

„In Monotherapie zur Langzeitprophylaxe von Attacken des hereditären Angioödems (HAE) vom Typ I oder Typ II bei Patienten ab 12 Jahren, die trotz on-demand Behandlung einen nachweislich schweren Verlauf UND ≥ 2 Attacken pro Monat über einen Zeitraum von 12 Monaten verzeichnen. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen. Ein Dosisintervall von 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen ist ebenfalls wirksam und kann in Erwägung gezogen werden, wenn der Patient seit mehr als 6 Monaten gut eingestellt ist (z.B. keine Attacken erlitten hat).

Ist ein Patient nach 6 Monaten gut eingestellt, wird ein Dosisintervall von 300mg alle 4 Wochen vergütet. Eine Fortsetzung eines Dosisintervalls von 2 Wochen anstelle von 4 Wochen ist vom behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der Patientendokumentation zu klinisch relevanten Symptomen und Ereignissen mit Bezug zur HAE-Erkrankung im Rahmen eines neuen Kostengutsprachegeuchs zu begründen.

Vor Therapiebeginn muss eine Kostengutsprache des Krankenversicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes eingeholt werden.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung erfolgt ausschliesslich über eines der folgenden Zentren: Universitätsspital Zürich, Inselspital Bern, Universitätsspital Basel, CHUV, HUG, Kantonsspital Luzern, Kantonsspital Aarau und Kantonsspital St. Gallen.

Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin auf jedes bezogene Vial TAKHZYRO einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises pro Vial zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Darüber hinaus erstattet die Zulassungsinhaberin dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, den vollen Betrag in Höhe des Fabrikabgabepreises für diejenige Anzahl Vials zurück, die eine festgelegte Anzahl Vials pro Kalenderjahr pro Patient übersteigt. Sie gibt dem Krankenversicherer den Schwellenwert für die Anzahl Vials pro Patient pro Kalenderjahr bekannt, ab dem die Zulassungsinhaberin den Fabrikabgabepreis pro Durchstechflasche zurückerstattet. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Betrag (Basis Fabrikabgabepreis) zurückgefordert werden. Die Rückerstattung für die Anzahl Durchstechflaschen, die den Schwellenwert pro Kalenderjahr übersteigen, soll rückwirkend pro Kalenderjahr (mit Stichtdatum 31. Dezember) und falls erforderlich pro rata (erstes Therapiejahr, Therapieabbruchjahr) erfolgen.

Während der befristeten Aufnahme sollen alle mit Lanadelumab behandelten Patienten vom behandelnden Arzt des jeweiligen Zentrums im Register (www.HAEdatabase.ch) mit den Daten, welche vorgegeben sind, kontinuierlich erfasst werden. Sofern ein Patient keine Einwilligung zur Erfassung seiner Daten gibt, soll dies ausgewiesen werden.“,

- mit folgenden Auflagen:

1) Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegeruch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann. Ohne Einreichung dieses Gesuchs um Neuaufnahme wird das Arzneimittel nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

Zusätzlich ist Folgendes einzureichen:

- Sämtliche verfügbaren aktualisierten Daten aus klinischen Studien zur vergütungspflichtigen Indikation
 - Relevante Publikationen, insbesondere Publikationen zu (direkten/indirekten) Vergleichen mit Cinryze sowie Publikationen ausländischer Behörden
 - Therapierelevante Änderungen in anerkannten nationalen und internationalen Guidelines
 - Angaben zum offlabel-use von TAKHZYRO (Anzahl Fälle pro Jahr insgesamt und Umsatz, Angabe zu den Indikationen und Anzahl Fälle pro Indikation)
- 2) Bis zum Ende der befristeten SL-Aufnahme sind dem BAG von der Zulassungsinhaberin basierend auf der Auswertung der im Register erfassten Daten Antworten auf folgende Fragestellungen einzureichen:
- ◆ Anzahl Patienten unter Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab
 - ◆ Anzahl der Patienten pro Zentrum mit schwerem Verlauf mit grösser/gleich 2 Attacken pro Monat vor Beginn der Therapie mit Lanadelumab (dokumentiert)
 - ◆ History: Anzahl (pro Periode) und Lokalisation und Intensität/Schwere der Attacken vor Therapiebeginn (über einen Zeitraum von 12 Monaten) mit Lanadelumab und unter Therapie mit Lanadelumab, eingesetzte bisherige Therapien (zur Prophylaxe, zur on demand Therapie)
 - ◆ Angaben zum Therapiebeginn und Therapieende von Lanadelumab
 - ◆ Eingesetztes Dosierungsintervall von Lanadelumab im Zeitablauf (Verteilung)
 - ◆ Anzahl Durchbruchsattacken pro Periode unter Lanadelumab-Langzeitprophylaxe pro Patient
 - ◆ Therapie der HAE-Attacke (on demand: welches Arzneimittel, welche Dosis, welches Datum, Angabe, ob keine on-demand-Therapie notwendig war) bei Patienten unter TAKHZYRO-Therapie.
- Die Richtigkeit der Daten ist durch die Zentren, welche die Daten erfassen, schriftlich zu bestätigen.
- 3) Die Ergebnisse der nachfolgenden Studien sind dem BAG einzureichen, sobald diese zur Verfügung stehen.
- **HELP-04** (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);
Primärer Endpunkt: Langzeitdaten zur Sicherheit;
Sekundäre Endpunkte:
 - Langzeitdaten zur Wirksamkeit von Lanadelumab (d.h. mittlere Attackenrate, Einsatz von on-demand Medikation, mittlere oder schwere Attacken, hochmorbide Attacken, Attacken-freie Tage);
 - Zeit bis zur ersten Attacke für Rollover-Patienten, um die Dosierhäufigkeit zu beurteilen.
 - **ENABLE** (Real World Long-Term Effectiveness): Study to Evaluate the Real-World Long-Term Effectiveness of Lanadelumab in Participants with Hereditary Angioedema (HAE), ENABLE, NCT04130191
 - **EMPOWER** (REAL-World-Effectiveness): Study to Evaluate the Real-world Effectiveness of Lanadelumab in Participants with Hereditary Angioedema (HAE) (EMPOWER), NCT03845400).
 - **cATU** (Real-life Daten aus Frankreich).
- 4) Das BAG kann den Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) ohne vorgängige Rückfrage bei Takeda Pharma AG den festgelegten Betrag für jede bezogene Packung TAKHZYRO, der von der Zulassungsinhaberin zurückerstattet wird, sowie den Schwellenwert für die Anzahl Durchstechflaschen pro Patient pro Kalenderjahr, ab welchem der FAP pro zusätzlich (über den Schwellenwert hinausgehende) verabreichter Durchstechflasche von der Zulassungsinhaberin zurück zu erstatten ist, bekannt geben. Diese Informationen sind auch von der Zulassungsinhaberin auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. SmartMIP etc.) publiziert werden.
- 5) Parteien in anderweitigen Verfahren kann vom BAG auf Verlangen und ohne vorgängige Anhörung der Zulassungsinhaberin Takeda Pharma AG soweit erforderlich Einsicht in den mit

vorliegender Verfügung festgelegten Netto-Preis gewährt werden. Diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen sind vertraulich zu behandeln. Für Zu widerhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.

- 6) 18 Monate nach befristeter Aufnahme von TAKHZYRO in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von TAKHZYRO zu überprüfen. Dem BAG ist hierzu 18 Monate nach befristeter Aufnahme von TAKHZYRO in die SL unaufgefordert das Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen. Liegt der APV 18 Monate nach befristeter Aufnahme in die SL unter dem aktuell publizierten FAP gemäss dieser Verfügung, so ist der FAP auf den neu ermittelten APV zu senken. Die Höhe der Rückerstattung durch die Zulassungsinhaberin ist entsprechend anzupassen. Diese ist auch anzupassen, wenn der wirtschaftliche Preis aus APV und TQV unter dem vorliegend festgelegten Netto-Preis liegt.,

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. März 2024.