

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lanadelumab (Takhzyro[®])

Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.02.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der HELP-Studie	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AE-QoL	Angioedema Quality of Life Questionnaire
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DACH	Deutschland, Österreich und die Schweiz
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D VAS	European Quality of Life-5 Dimension-5 Level Version visuelle Analogskala
FDA	Food and Drug Administration
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HAE	Hereditary Angioedema (hereditäres Angioödem)
Halbs.	Halbsatz
HMWK	High Molecular Weight Kininogen (hochmolekulares Kininogen)
HR	Hazard Ratio
IgG	Immunglobulin G
KI	Konfidenzintervall
LS Mean Differenz	Least Square Mean Differenz
mg	Milligramm
n. b.	nicht berechenbar
Nr.	Nummer
OD	Orphan Drug (Arzneimittel für seltene Leiden)
OR	Odds Ratio
q2wks	alle zwei Wochen
q4wks	alle vier Wochen
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
U.S.	United States (Vereinigte Staaten)
vs.	versus
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group
Anschrift:	Friedrichstraße 149 10117 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Sebastian Kessel
Position:	Lead Value Demonstration & Access DACH
Adresse:	Friedrichstraße 149 10117 Berlin
Telefon:	+49 (0) 30 206 582 181
Fax:	+49 (0) 30 206 582 100
E-Mail:	sebastian.kessel@shire.com bzw. sebastian.kessel@takeda.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Anschrift:	Blocks 2 & 3 Miesian Plaza 50-58 Baggot Street Lower Dublin 2 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lanadelumab
Handelsname:	Takhzyro®
ATC-Code:	B06AC05
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Lanadelumab ist ein vollhumaner, spezifischer, rekombinanter, monoklonaler Antikörper vom Isotyp IgG1 und wird in einer Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters exprimiert. Seine Halbwertszeit beträgt ca. 14 Tage. Die fehlende inhibierende Funktion des C1-Esterase-Inhibitors wird durch die Gabe von Lanadelumab substituiert, da der monoklonale Antikörper Plasma-Kallikrein selektiv bindet und dessen Funktion hemmt. Das Zymogen Präkallikrein oder andere Serinproteasen werden von Lanadelumab nicht gehemmt. Die durch das Plasma-Kallikrein vermittelte Proteolyse von High Molecular Weight Kininogen (HMWK) wird durch Lanadelumab inhibiert, sodass keine vermehrte Bradykininbildung stattfindet. Durch die Hemmung von Plasma-Kallikrein verhindert Lanadelumab zudem die positive Rückkopplung auf Faktor XII, wodurch auch keine überschießende Reaktion des Kontaktsystems erfolgt. Aufgrund seines Wirkmechanismus ist Lanadelumab ausschließlich für das hereditäre Angioödem (HAE)-Typ I sowie für Typ II indiziert.

Lanadelumab wurde von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) der Status Break Through Therapy (engl. für Durchbruch in der Therapie) zugesprochen. Diesen Status erhalten Therapien, wenn damit schwerwiegende Erkrankungen behandelt werden können und eine verbesserte Wirksamkeit verglichen zu Standardtherapien bereits gezeigt werden konnte.

Bisher ist kein anderer spezifischer monoklonaler Antikörper für die Langzeitprophylaxe von HAE zugelassen. Lanadelumab unterscheidet sich in seinem Wirkmechanismus von anderen in Deutschland zur Langzeitprophylaxe des HAE zugelassenen Arzneimittel, da es selektiv Kallikrein bindet und dessen Funktion mit hoher Affinität hemmt.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Lanadelumab (Takhzyro [®]) wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet.	22.11.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Lanadelumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung auf der Zulassungsstudie beruht.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Lanadelumab (Takhzyro[®]) handelt es sich, entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug, OD).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens dieser Arzneimittel basiert ausschließlich auf deren Zulassungsstudie (HELP-Studie, DX-2903-03). Eine zVT wird daher nicht benannt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Lanadelumab wird auf Basis der randomisierten, klinischen Phase-III-Zulassungsstudie DX-2930-03 (HELP-Studie) quantifiziert.

Die Zielpopulation von Lanadelumab in der pivotalen HELP-Studie waren Frauen und Männer mit einer diagnostizierten HAE-Typ I- oder -Typ II-Erkrankung, die zum Zeitpunkt des Screenings 12 Jahre oder älter waren. Um in die HELP-Studie eingeschlossen zu werden, musste während der vierwöchigen Run-in Periode mindestens eine HAE-Attacke auftreten. Die Studiendauer betrug 26 Wochen.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte doppelt-verblindet in einem Verhältnis von 2:1 in den Interventionsarm und den Kontrollarm (Placebo). Es folgte eine weitere 1:1:1 Randomisierung innerhalb des Interventionsarms.

Interventionsarme:

- 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen (q2wks)
- 300 mg Lanadelumab alle vier Wochen (q4wks)
- 150 mg Lanadelumab alle vier Wochen (q4wks)

Die Dosierung 300 mg Lanadelumab alle zwei und vier Wochen entsprechen den Vorgaben der Fachinformation von Lanadelumab (Takhzyro®). Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Ergebnisse der zugelassenen Behandlungsarme berichtet. Akute Attacken der Studienteilnehmer konnten sowohl im Kontrollarm als auch in den Interventionsarmen mit einer angemessenen Akuttherapie nach Maßgabe des verblindeten Prüfarztes behandelt werden. Die Art der Begleitmedikation sowie die entsprechende Dosis und Dauer wurde während der gesamten Studie dokumentiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach Beendigung der Behandlungsphase stand es den Patienten offen an einer Open-Label Verlängerungsstudie (HELP-Extension) teilzunehmen. Andernfalls wurden die Patienten für weitere acht Wochen weiterverfolgt.

In Tabelle 1-8 werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt eingestuft.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der HELP-Studie

Endpunkt	Effektmaße	Ergebnisse Lanadelumab vs. Placebo		Zusatznutzen
		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
Morbidität				
Anzahl von HAE-Attacken				
Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken	monatliche Attackenrate Rate Ratio (95 %-KI) p-Wert	0,309 vs. 2,455 0,131 (0,072; 0,238) < 0,001	0,604 vs. 2,455 0,267 (0,176; 0,405) < 0,001	beträchtlich
Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern	monatliche Attackenrate Rate Ratio (95 %-KI) p-Wert	0,263 vs. 2,212 0,127 (0,065; 0,248) < 0,001	0,508 vs. 2,212 0,258 (0,163; 0,410) < 0,001	beträchtlich
moderate bis schwere Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken	monatliche Attackenrate Rate Ratio (95 %-KI) p-Wert	0,246 vs. 1,418 0,166 (0,084; 0,329) < 0,001	0,374 vs. 1,418 0,267 (0,157; 0,455) < 0,001	beträchtlich
Prüfarzt-bestätigte Attacken, die in einem Notaufnahmehaufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme resultieren	monatliche Attackenrate Rate Ratio (95 %-KI) p-Wert	0,035 vs. 0,031 0,354 (0,038; 3,278) 0,360	0,026 vs. 0,031 0,829 (0,167; 4,129) 0,819	nicht quantifizierbar^a
Prüfarzt-bestätigte laryngeale HAE-Attacken	monatliche Attackenrate Rate Ratio (95 %-KI) p-Wert	0,047 vs. 0,115 0,405 (0,072; 2,269) 0,304	0,011 vs. 0,115 0,184 (0,019; 1,834) 0,149	nicht quantifizierbar^a

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektmaße	Ergebnisse Lanadelumab vs. Placebo		Zusatznutzen
		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken				
Zeit bis zur ersten Prüfarzt- bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0	Tage	59 vs. 8	28 vs. 8	erheblich
	HR	0,26	0,38	
	(95 %-KI) p-Wert	(0,14; 0,49) < 0,001	(0,22; 0,67) < 0,001	
Zeit bis zur ersten Prüfarzt- bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70	Tage	n. b. vs. 12	61 vs. 12	erheblich
	HR	0,07	0,19	
	(95 %-KI) p-Wert	(0,03; 0,17) < 0,001	(0,10; 0,37) < 0,001	
Reduktion von HAE-Attacken				
≥ 50 % Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE- Attacken ab der Run-in Periode	Anzahl Studienteilnehmer	100 % vs. 31,7 %	100 % vs. 31,7 %	erheblich
	OR	116,11	124,56	
	(95 %-KI) p-Wert	(6,578; 2049,7) < 0,001	(7,068; 2195,1) < 0,001	
≥ 90 % Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE- Attacken ab der Run-in Periode	Anzahl Studienteilnehmer	66,7 % vs. 4,9 %	55,2 % vs. 4,9 %	erheblich
	OR	39,000	24,000	
	(95 %-KI) p-Wert	(7,635; 119,21) < 0,001	(4,853; 118,68) < 0,001	
HAE-Attackenfreiheit				
Prüfarzt-bestätigte HAE- Attackenfreiheit während der Behandlungsphase	Attackenfreiheit	44,4 % vs. 2,4 %	31,0 % vs. 2,4 %	erheblich
	OR	32,000	18,000	
	(95 %-KI) p-Wert	(3,824; 267,81) < 0,001	(2,129; 152,16) 0,001	
Allgemeiner Gesundheitszustand				
EQ-5D VAS	mittlere Differenz	kein signifikanter Trend zu erkennen		nicht quantifizier- bar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Mittelwertdifferenz)				
AE-QoL (Gesamt)	LS Mean Differenz (95 %-KI) p-Wert	-16,57 (-28,53; -4,62) 0,0025	-12,66 (-24,51; -0,80) 0,0315	beträchtlich
	Hedges' g (95 %-KI)	-0,88 (-1,39; -0,37)	-0,67 (-1,16; -0,18)	
	AE-QoL (Funktion)	LS Mean Differenz (95 %-KI) p-Wert	-30,55 (-45,07; -16,03) < 0,0001	
Hedges' g (95 %-KI)	-1,34 (-1,87; -0,80)	-0,82 (-1,32; -0,33)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektmaße	Ergebnisse Lanadelumab vs. Placebo		Zusatznutzen
		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
AE-QoL (Fatigue/Stimmung)	LS Mean Differenz (95 %-KI) p-Wert Hedges'g (95 %-KI)	-14,00 (-28,84; 0,85) 0,0721 -0,60 (-1,10; -0,10)	-12,07 (-26,80; 2,65) 0,1474 -0,51 (-1,00; -0,03)	nicht quantifizier- bar
AE-QoL (Angst/Scham)	LS Mean Differenz (95 %-KI) p-Wert Hedges'g (95 %-KI)	-8,60 (-23,83; 6,64) 0,4582 -0,36 (-0,85; 0,13)	-7,30 (-22,44; 7,84) 0,5919 -0,30 (-0,78; 0,18)	nicht quantifizier- bar
AE-QoL (Ernährung)	LS Mean Differenz (95 %-KI) p-Wert Hedges'g (95 %-KI)	-18,54 (-32,96; -4,12) 0,0059 -0,82 (-1,33; -0,32)	-13,84 (-28,03; 0,34) 0,0584 -0,61 (-1,10; -0,12)	beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalyse)				
AE-QoL (Gesamt)	Responder OR (95 %-KI) p-Wert	80,77 % vs. 36,84 % 7,20 (2,22; 23,37) < 0,01	62,96 % vs. 36,84 % 2,91 (1,05; 8,10) 0,04	beträchtlich
AE-QoL (Funktion)	Responder OR (95 %-KI) p-Wert	80,77 % vs. 52,63 % 3,78 (1,18; 12,12) 0,03	77,78 % vs. 52,63 % 3,15 (1,04; 9,54) 0,004	beträchtlich
AE-QoL (Fatigue/Stimmung)	Responder OR (95 %-KI) p-Wert	53,85 % vs. 42,11 % 1,60 (0,59; 4,38) 0,36	66,67 % vs. 42,11 % 2,75 (0,98; 7,68) 0,05	nicht quantifizier- bar
AE-QoL (Angst/Scham)	Responder OR (95 %-KI) p-Wert	73,08 % vs. 44,74 % 3,35 (1,14; 9,84) 0,03	66,67 % vs. 44,74 % 2,47 (0,89; 6,88) 0,08	beträchtlich
AE-QoL (Ernährung)	Responder OR (95 %-KI) p-Wert	65,38 % vs. 42,11 % 2,60 (0,92; 7,30) 0,07	51,85 % vs. 42,11 % 1,48 (0,55; 3,99) 0,44	nicht quantifizier- bar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektmaße	Ergebnisse Lanadelumab vs. Placebo		Zusatznutzen
		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
Unerwünschte Ereignisse (UE)				
jegliche UEs	Ereignis OR (95 %-KI) p-Wert	96,3 % vs. 75,6 % 8,387 (1,006; 69,921) 0,040	86,2 % vs. 75,6 % 2,016 (0,564; 7,205) 0,368	kein größerer Schaden^b
jegliche SUEs	Ereignis OR (95 %-KI) p-Wert	3,7 % vs. 0,0 % 4,698 (0,184; 119,661) 0,397	10,3 % vs. 0,0 % 10,962 (0,544; 220,844) 0,067	kein größerer Schaden
alle moderaten oder schweren UEs	Ereignis OR (95 %-KI) p-Wert	70,4 % vs. 56,1 % 1,859 (0,663; 5,211) 0,310	55,2 % vs. 56,1 % 0,963 (0,370; 2,508) 1,000	kein größerer Schaden
UE, die zum Abbruch führen	Ereignis OR (95 %-KI) p-Wert	0,0 % vs. 2,4 % 0,491 (0,019; 12,498) 1,000	3,4 % vs. 2,4 % 1,429 (0,086; 23,813) 1,000	kein größerer Schaden
UE, die zum Tod führen	Ereignis OR (95 %-KI) p-Wert	0,0 % vs. 0,0 % n. b. n. b. n. b.	0,0 % vs. 0,0 % n. b. n. b. n. b.	kein größerer Schaden
alle Prüfarzt-bestätigten UE von besonderem Interesse	Ereignis OR (95 %-KI) p-Wert	11,1 % vs. 0,0 % 11,857 (0,587; 239,343) 0,058	3,4 % vs. 0,0 % 4,368 (0,172; 111,089) 0,414	kein größerer Schaden

a: Aufgrund der in allen Therapiearmen sehr geringen Anzahl an HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme resultierten, sowie der geringen Anzahl an laryngealen HAE-Attacken ist eine Aussage über den Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der Kontrolltherapie nicht möglich.

b: Obwohl ein signifikanter Unterschied bezüglich jeglicher UEs besteht, ist von keinem größeren Schaden durch eine Behandlung mit Lanadelumab auszugehen. Bei den berichteten Symptomen handelt es sich um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, die insgesamt nur sehr selten aufgetreten sind.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der in der HELP-Studie erzielten Ergebnisse zu den Endpunkten Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken sowie HAE-Attackenfreiheit, unterstützt durch die Ergebnisse zur Anzahl von HAE-Attacken und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des positiven Nebenwirkungsprofils lässt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** für Lanadelumab gegenüber einer Placebo-Therapie nachweisen.

Subgruppenanalysen zeigten, dass der von Lanadelumab ausgehende Behandlungseffekt über die untersuchten Subgruppen hinweg mit dem Effekt der gesamten Studienpopulation konsistent war.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der medizinische Nutzen sowie Zusatznutzen von Lanadelumab gilt durch die Zulassung des Arzneimittels, die am 22.11.2018 von der Europäischen Kommission vergeben wurde, als belegt. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Lanadelumab quantifiziert werden.

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Lanadelumab wurden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimension Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berücksichtigt. Zur Nutzendimension Mortalität wurden keine Daten erhoben.

Die Behandlung mit Lanadelumab zeigte in der HELP-Studie im Vergleich zu Placebo eindeutig eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich:

- Anzahl von HAE-Attacken
- Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken
- Reduktion von HAE-Attacken
- HAE-Attackenfreiheit
- gesundheitsbezogener Lebensqualität (Angioedema Quality of Life Questionnaire, AE-QoL)

Das Ausbleiben von HAE-Attacken, die deutlich verlängerte Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken sowie die Reduktion von HAE-Attacken bei Patienten, die eine Prophylaxe mit Lanadelumab erhalten, stellt aufgrund der langfristigen Freiheit von schweren Symptomen einen erheblichen Zusatznutzen dar. Zudem stellt das insgesamt seltenere Auftreten von HAE-Attacken einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten dar.

Die sehr gute Wirksamkeit von Lanadelumab als Langzeitprophylaxe wird zudem von den Ergebnissen des Steady-State-Zeitraums (Tag 70 bis Tag 182) der HELP-Studie bestätigt, welchen Lanadelumab mit einer Halbwertszeit von 14 Tagen nach etwa 70 Tagen erreicht. In diesem Zeitraum waren im Vergleich zu 2,7 % im Placebo-Arm sogar 76,9 % der Patienten mit Lanadelumab 300 mg q2wks attackenfrei.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diese Ergebnisse spiegeln sich konsistent auch in einem beträchtlichen Zusatznutzen in der Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des in der Indikation validierten Instruments AE-QoL wider.

Bei den UEs zeigten sich keine Nachteile für die Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zu Placebo.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse der HELP-Studie einen über die Endpunkte hinweg konsistenten Vorteil der Lanadelumab-Therapie gegenüber einer Placebo-basierten Kontrolltherapie. Studienteilnehmer, die vor Beginn der Therapie noch bis zu vier HAE-Attacken pro Monat erleiden mussten, erreichten durch die Prophylaxe mit Lanadelumab (300 mg q2wks) eine monatliche Attackenrate von 0,3. Dies bedeutet, dass für diese Patienten im Mittel nur noch alle drei Monate eine HAE-Attacke zu beobachten war. Diese drastische Verringerung der Häufigkeit der Attacken zeigte sich auch überzeugend in einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, die Lanadelumab erhielten.

Der größte Vorteil einer Lanadelumab-Therapie zeigte sich jedoch für die Endpunkte Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken sowie HAE-Attackenfreiheit. Aufgrund der Unvorhersehbarkeit von akuten HAE-Attacken in Bezug auf Häufigkeit, Schweregrad sowie anatomischer Lokalisation und der daraus resultierenden Einschränkung der Lebensqualität bedeutet eine langfristige Attackenfreiheit für die Patienten einen immensen Vorteil.

Larynx-Attacken können im schlimmsten Fall und bei nicht ausreichender Behandlung zum Tod der Patienten führen, was die Bedeutung einer langfristigen Freiheit von lebensbedrohlichen und schmerzhaften Attacken weiter verdeutlicht.

Da es sich bei HAE um eine chronische Erkrankung handelt, erzielt eine akute Therapie der Symptome nur einen kurzfristigen Effekt für die Patienten. Die Sorge vor unvorhersehbaren erneuten Attacken, die mit starken Schmerzen, allgemeinem Unwohlsein und Entstellungen einhergehen können, bleibt jedoch bestehen. Besonders Patienten mit häufigen HAE-Attacken, aber auch Patienten, die psychische Probleme aufgrund der Unvorhersehbarkeit von HAE-Attacken haben, profitieren sehr stark von einer effizienten und sicheren Langzeitprophylaxe, die akute Attacken verhindert.

Aufgrund der in der HELP-Studie erzielten Ergebnisse zu den Endpunkten Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken sowie HAE-Attackenfreiheit, unterstützt durch die Ergebnisse zur Anzahl von HAE-Attacken und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AE-QoL) sowie des positiven Nebenwirkungsprofils lässt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** für Lanadelumab gegenüber einer Placebo-Therapie nachweisen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Lanadelumab wird gemäß den Angaben der Fachinformation bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE angewendet. Die Zielpopulation umfasst demnach HAE-Patienten ab 12 Jahren, die für eine Prophylaxe indiziert sind.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Als Langzeitprophylaxe sind derzeit die C1-Esterase-Inhibitoren Cinryze[®] (Shire) und Berinert[®] 2000/3000 (CSL Behring) sowie die Tranexamsäure Cyklokapron[®] (MEDA Pharma) zugelassen. Berinert[®] 3000 steht erst seit 01.12.2018 zur Verfügung und Berinert[®] 2000 befindet sich als Langzeitprophylaxe nicht im Vertrieb.

Eine gute Wirksamkeit konnte für Cinryze[®] und Berinert[®] 2000/3000 in Studien belegt werden. Bei beiden Medikamenten kann eine Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln, trotz strenger Kontrollen, nicht vollständig ausgeschlossen werden. Des Weiteren kann es bei aus Plasma hergestellten Arzneimitteln, wie Cinryze[®] und Berinert[®] 2000/3000, aufgrund von limitierter Plasmaverfügbarkeit zu Lieferengpässen kommen. Beide Medikamente müssen alle drei bis vier Tage injiziert werden. Cinryze[®] muss intravenös verabreicht werden. In der internationalen World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology Leitlinie wird von einer prophylaktischen Behandlung mit Tranexamsäure (Cyklokapron[®]) abgeraten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die derzeit vorhandenen prophylaktischen Therapieoptionen sind limitiert aufgrund von Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Toleranzentwicklung bei längerer Einnahme, kurzen Dosierungsintervallen sowie einer suboptimalen Kontrolle von HAE-Attacken.

Lanadelumab zeigte in Studien bereits eine sehr hohe Wirksamkeit und Sicherheit. Die Applikation des Medikaments kann subkutan von den Patienten selbst erfolgen, was einen großen Vorteil im Vergleich zu derzeit auf dem Markt verfügbaren Therapien darstellt. Zudem beträgt die Halbwertszeit von Lanadelumab ca. 14 Tage, weshalb längere Dosierungsintervalle möglich sind. Aufgrund des guten Sicherheitsprofils und der sehr hohen Wirksamkeit, die in Studien ausreichend belegt wurde, stellt Lanadelumab eine gute Therapieoption zur Prophylaxe akuter Attacken dar und trägt so zur Erhöhung der Lebensqualität der Patienten bei.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	192 bis 336 HAE-Erkrankte (Spanne: 137 bis 433 HAE-Erkrankte)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	erheblich	192 bis 336 HAE-Erkrankte (Spanne: 137 bis 433 HAE-Erkrankte)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	213.553,60 bis 427.107,20	41.002.291,20 bis 143.508.019,20

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
41.002.291,20 bis 143.508.019,20
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	213.553,60 bis 427.107,20	41.002.291,20 bis 143.508.019,20
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
41.002.291,20 bis 143.508.019,20
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) ^b	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	nicht zutreffend	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	nicht zutreffend	nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Lanadelumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine zVT wird nicht bestimmt, da die Bewertung auf der Zulassungsstudie beruht. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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.