

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lanadelumab (Takhzyro[®])

Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

Modul 3 A

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Stand: 01.02.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	47
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	50
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	54
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	55
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	56
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	56
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	59
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	60
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	61
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	64
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	65
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	65

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Laborparameter bei HAE-Typ I und II	17
Tabelle 3-2: Übersicht der Medikamente zur Prophylaxe von HAE-Attacken	18
Tabelle 3-3: Prävalenz von HAE in Deutschland	24
Tabelle 3-4: Berechnung der Prävalenz von HAE in Deutschland (deutsche Gesamtbevölkerung und GKV-Versicherte)	25
Tabelle 3-5: Inzidenz von HAE in Deutschland	26
Tabelle 3-6: Berechnung der Inzidenz von HAE in Deutschland	27
Tabelle 3-7: Fünf-Jahresprognosen für die Prävalenz und Inzidenz von HAE-Erkrankten	28
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-9: Herleitung der Zielpopulation.....	30
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	32
Tabelle 3-11: Eingeschlossene Studien für die Ermittlung der Prävalenz	34
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-15: Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs für die jeweiligen Arzneimittel pro Patienten und Jahr unter Verwendung der Angaben der Fachinformation... 45	45
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	48
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	49
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	50
Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr (GKV- Versicherte)	51
Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten für die GKV insgesamt	51
Tabelle 3-23: EU-Risk-Management-Plan – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	61

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: HAE-Klassifizierung	12
Abbildung 3-2: Übersicht der möglichen Symptome von HAE-Patienten	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-konvertierendes Enzym)
ADA	Anti-Drug Antibodies (Anti-Drug-Antikörper)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
aPTT	activated Partial Thromboplastin Time (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)
C	Celsius
ca.	circa
cHMWK	cleaved High Molecular Weight Kininogen (gespaltenes hochmolekulares Kininogen)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products (Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden)
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
DDD	Defined Daily Dose
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
d. h.	das heißt
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale

Abkürzung	Bedeutung
HAE	Hereditary Angioedema (hereditäres Angioödem)
Halbs.	Halbsatz
HMWK	High Molecular Weight Kininogen (hochmolekulares Kininogen)
IgG	Immunglobulin G
ISR	Injection Site Reactions (Reaktionen an der Injektionsstelle)
IU	International Unit
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
OD	Orphan Drug (Arzneimittel für seltene Leiden)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
RMP	Risk-Management-Plan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SERPING	Serin-Protease-Inhibitor-Gen
SGB	Sozialgesetzbuch
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
WAO	World Allergy Organization
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Lanadelumab (Takhzyro®) wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet (1).

Bei Lanadelumab 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) (2).

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 Zusatznutzen dieser Arzneimittel basiert ausschließlich auf deren Zulassungsstudie (3). Eine zVT wird daher nicht benannt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Lanadelumab ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (2).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT nicht vorgelegt werden müssen (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) (3). Daher wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Lanadelumab keine zVT bestimmt.

Ein Beratungsgespräch nach §8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 24.01.2018 im Rahmen der Vorbereitung des Nutzendossiers stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-279) (4).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Indikation von Lanadelumab wurde der aktuellen Fachinformation entnommen (1).

Für Lanadelumab wurde vom Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) am 26.10.2018 der OD-Status bestätigt (2).

Informationen zum Beratungsgespräch nach §8 AM-NutzenV mit dem G-BA beruhen auf der Niederschrift der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2017-B-279 (4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung [Stand: November 2018]. 2018.
2. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product [Stand: 26.10.2018]. 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-279. 2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Übersicht der Erkrankung

Angioödeme sind akut auftretende Schwellungen, die bis zu sieben Tage andauern und in unregelmäßigen Abständen wiederkehren können (1). Man unterscheidet zwischen histaminvermittelten Angioödemem, die mit Antihistaminika behandelt werden können und bradykininvermittelten Angioödemem, die nicht auf diese Weise therapierbar sind. HAE gehört zu den bradykininvermittelten Angioödemem und schränkt die Lebensqualität der Patienten stark ein (1, 2). Ursächlich für die Erkrankung ist eine Veränderung des C1-Esterase-Inhibitor-Gens, welches den C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) kodiert. Diese Veränderung wird autosomal dominant vererbt. Aus diesem Grund haben Patienten eine eindeutige genetische Prädisposition, wobei auch de novo-Mutationen auftreten können (3-5).

Die charakteristischen Schwellungen werden durch einen Flüssigkeitsaustritt aus Blutgefäßen ins umgebende Gewebe verursacht (2). HAE kann alle Körperregionen betreffen, am häufigsten treten jedoch Ödeme der Haut und gastrointestinale Ödeme auf, die mit abdominalen Krämpfen, Diarrhö und Erbrechen einhergehen können. HAE kann lebensbedrohlich für Patienten sein, wenn die Schwellungen die Atmung blockieren (1, 2). Die frühe Diagnose der Erkrankung sowie eine geeignete Therapie sind deshalb essenziell.

Pathophysiologie der Erkrankung

HAE tritt in drei unterschiedlichen Formen auf. HAE-Typ I und II können durch eine von 450 möglichen Mutationen im Serin-Protease-Inhibitor-Gen 1 (SERPING1) ausgelöst werden (3, 6). C1-INH ist ein Protease-Inhibitor der Serpin Superfamilie, der in verschiedenen Signalwegen, wie dem Komplementsystem, dem Kontaktsystem oder dem fibrinolytischen System, involviert ist (7). Bei den meisten Patienten wird die Mutation des SERPING1-Gens autosomal dominant vererbt und nur bei 20-25 % der Patienten ist eine de novo-Mutation für die Erkrankung verantwortlich (3-5). HAE-Typ I tritt bei ca. 85 % der Patienten auf und ist durch eine nicht ausreichend hohe Expression von C1-INH charakterisiert. In ca. 15 % der Fälle liegt ein HAE-Typ II vor, dessen Krankheitsbild durch eine nicht funktionelle Form des C1-INH ausgelöst wird, wobei die Konzentration von C1-INH normal ist. Bei HAE-Typ III liegt ein funktionsfähiges und in normaler Konzentration vorliegendes C1-INH vor (siehe Abbildung 3-1) (3, 8).

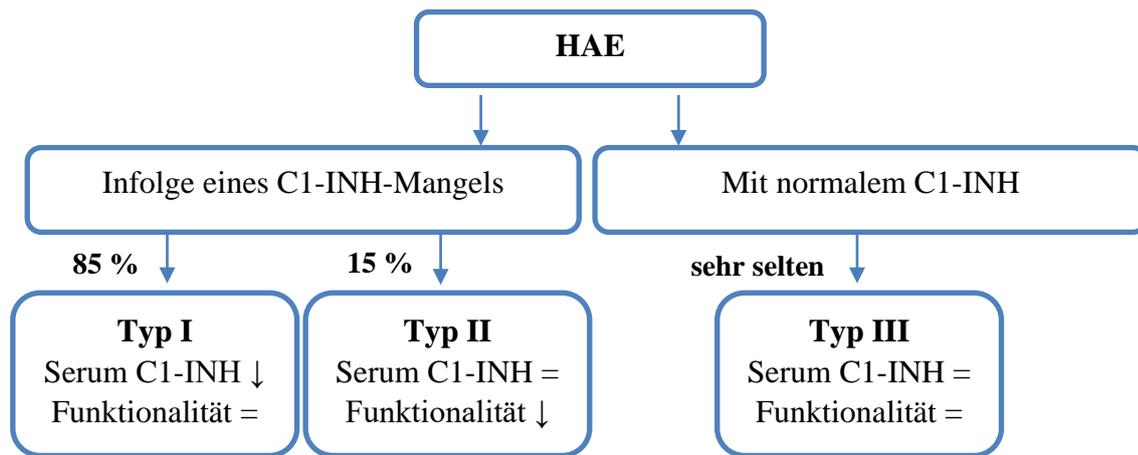


Abbildung 3-1: HAE-Klassifizierung

Des Weiteren sind Angioödeme bekannt, die durch „Angiotensin Converting Enzyme“ (ACE)-Hemmer ausgelöst werden können (3). Wenn es nicht möglich ist die Ursachen der Erkrankung aufzuklären und sich die Ödeme nicht unter Gabe von Antihistaminika verbessern (1, 3), wird das Angioödem als ein idiopathisches, nicht durch Histamin verursachtes Angioödem eingestuft (2).

Eine Behandlung mit Lanadelumab ist nur für HAE-Typ I und II, die am häufigsten auftretenden Formen von HAE, vorgesehen. Daher wird bei der weiteren Beschreibung der Erkrankung nur auf diese HAE-Subtypen eingegangen.

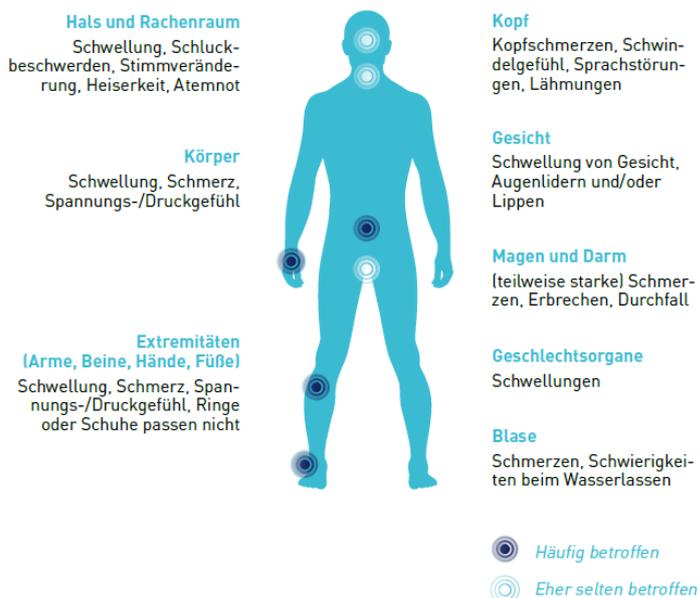
C1-INH ist ein Serin-Protease-Inhibitor, der vor allem in Hepatozyten gebildet wird (1). Dieser ist hauptverantwortlich für die Inhibition verschiedener Komplementproteasen (einschließlich C1r und C1s), Proteasen des Kontaktsystems (Plasma-Kallikrein, Koagulationsfaktor XIIa) und der Fibrinolyse (3). Letztendlich führt sowohl die verringerte Expression von C1-INH (Typ I), als auch die verminderte Funktionalität von C1-INH (Typ II) zu einer unkontrollierten Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems (7, 9). Zunächst erfolgt eine Aktivierung von Faktor XII (Hagemann-Faktor) zu Faktor XIIa. Der aktivierte Faktor XIIa konvertiert den Komplex High Molecular Weight Kininogen (HMWK)-Präkallikrein zu HMWK-Plasma-Kallikrein, welches die enzymatische Spaltung von einem Kininogen (HMWK) zu einem Kinin (cleaved High Molecular Weight Kininogen, cHMWK) bewirkt. Das in diesem Prozess freigesetzte Bradykinin bindet an B2 G-Protein gekoppelte Rezeptoren, wodurch eine Signalkaskade aktiviert wird. Dies führt zu einer höheren Gefäßpermeabilität, die schließlich zu einem erhöhten Austritt von intravasaler Flüssigkeit und damit zur Bildung der charakteristischen Ödeme führt (3, 10).

Wodurch genau die wiederkehrenden spontanen Attacken ausgelöst werden ist weitgehend unklar. Ein Zusammenhang von lokalen Traumata (Zahnoperationen, Tonsillektomien, Inkubation, Druck), psychischem Stress, Infektionskrankheiten (grippaler Infekt, Erkältungskrankheiten), Menstruation und Ovulation mit akut auftretenden Ödemen ist jedoch feststellbar. Zusätzlich kann die Anzahl der Ödemattacken durch Medikamente (ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorblocker) oder durch hormonelle Antikonzeptiva oder Östrogene verstärkt werden (1).

Klinische Manifestation der Erkrankung

Vor dem Auftreten der eigentlichen HAE-Symptomatik zeigen viele Patienten bestimmte Prodromi wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, stärkeres Durstgefühl, aggressive oder depressive Stimmung sowie einen Hautausschlag (Erythema marginatum) (1). Typ I und Typ II der Erkrankung, auf deren Beschreibung sich hier beschränkt wird, stellen sich mit gleichen Symptomen dar (siehe Abbildung 3-1).

Symptome und Merkmale



Quelle: Shire-interne Abbildung

Abbildung 3-2: Übersicht der möglichen Symptome von HAE-Patienten

Hautschwellungen treten hauptsächlich im Gesicht, an Händen und Füßen sowie im Genitalbereich auf. Die Schwellung der Haut kann neben einem Spannungsgefühl bei den Patienten auch zu starken Schmerzen führen (1). Häufig treten neben Ödemen der Haut auch gastrointestinale Attacken auf, die mehrere Tage anhalten können. Einhergehend mit diesen Attacken leiden Patienten oft unter Übelkeit, krampfartig-vernichtenden Abdominalschmerzen und Erbrechen. Ein hoher Flüssigkeitsverlust durch Durchfall und Begleiterscheinungen wie Aszites können bei den Patienten im schlimmsten Fall zu einem hypovolämischen Schockzustand führen (11). Laut einstimmiger Expertenmeinung bleibt eine Vielzahl an Patienten, aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Überschneidung der Symptome mit anderen Erkrankungen jedoch undiagnostiziert (12). Bei nicht diagnostizierten Patienten ist zudem die Gefahr des Erstickens durch ein Larynxödem besonders hoch (13).

Obwohl laryngeale Attacken im Vergleich zu Ödemen an anderen Körperteilen seltener auftreten, liegt das Sterberisiko bei 25 %, wenn keine rechtzeitige medizinische Behandlung erfolgt (8). Eine Analyse von Sterblichkeitsraten in 728 Patienten mit HAE aufgrund einer C1-INH-Defizienz hat gezeigt, dass von 214 verstorbenen Patienten 70 Patienten aufgrund einer Larynx-Attacke verstarben. Nicht diagnostizierte Patienten hatten in dieser Studie ein neunfach höheres Sterberisiko (14). Zudem wird bei laryngealen Attacken empfohlen sofort nach der eigenständigen Einnahme einer Akuttherapie ein Krankenhaus aufzusuchen, wobei eine stationäre Aufnahme nötig sein kann (3). Bei der Prävalenz von HAE-Typ I und II gibt es nur wenige Hinweise auf geschlechtsspezifische Besonderheiten. Es ist jedoch beschrieben, dass Frauen häufiger einen schweren Krankheitsverlauf haben als Männer (15) und sich die Anzahl an Attacken während einer Schwangerschaft verändern kann (16).

Durch die Unvorhersehbarkeit der Schwere und Dauer der Attacken kommt es zudem zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität der Patienten. HAE-Attacken beeinträchtigen deutlich den Alltag der Patienten, da sie ihren Aufgaben schlecht oder gar nicht nachkommen können, sich nicht um Angehörige kümmern können oder sogar selbst Unterstützung benötigen (17). Zudem müssen Patienten mit einer akuten HAE-Attacke häufig mehrere Tage der Arbeit oder Schule fernbleiben (18). Bei Schülern kann die Erkrankung demnach einen starken negativen Einfluss auf die schulischen Leistungen und auf die Gestaltung ihrer Freizeit haben (18, 19). Bei berufstätigen HAE-Patienten ist häufig die berufliche Weiterentwicklung eingeschränkt und teilweise müssen Patienten aufgrund ihrer Erkrankung den Arbeitsplatz innerhalb einer Firma wechseln oder sogar das Arbeitsverhältnis aufgeben (18). Des Weiteren können Ödeme im Gesicht zur Entstellung der Patienten führen, weshalb diese dann nur ungern das Haus verlassen (19). Da HAE-Attacken potentiell durch viele verschiedene Faktoren ausgelöst werden können, ändern Betroffene teilweise ihre Lebensgestaltung, um das Risiko von Attacken zu verringern. Zudem entwickeln manche Patienten eine starke Angst vor unvorhersehbaren künftigen Attacken (17).

In der „HAE Burden of Illness Study in Europe“ wurde der Einfluss einer HAE-Erkrankung auf die Lebensqualität von 186 Patienten untersucht, wobei 38 % der Patienten aus Deutschland kamen. Dabei gaben Patienten unter anderem an, dass sie eine große Angst vor künftigen Attacken, vor dem Verreisen und der Vererbung von HAE an ihre Kinder haben (17). Aus diesem Grund sehen viele weibliche HAE-Patienten (zusätzlich zum Faktor Vererbbarkeit der Erkrankung) von dem Wunsch ab, Kinder zu bekommen. Basierend auf der „Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)“, zeigten 39 % der Patienten in Deutschland Anzeichen von Angst und 8 % Anzeichen einer Depression (17).

Zusätzlich zu den Einschränkungen der Patienten, sind auch Angehörige direkt oder indirekt von der Erkrankung betroffen. Manche Patienten müssen während schwerer Attacken von ihren Angehörigen betreut werden. Eine Studie konnte dabei einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Schwere der Attacke und den Fehltagen von Patienten und deren Angehörigen aufzeigen (18). Dabei gaben Patienten mit mindestens einer HAE-Attacke pro Woche an, dass ihre Angehörigen 10,1 Tage Urlaub nehmen mussten (18).

Neben lebeenseinschränkenden Schwellungen, beispielsweise an Händen und Füßen, treten bei abdominalen HAE-Attacken häufig vernichtende Schmerzen auf. In einer prospektiven Studie gaben 87 % der Patienten an, unter starken bis unerträglichen Schmerzen zu leiden (ein Schmerzscore von 8-10 von 10 möglichen Punkten) und 48 % gaben gar an sich keinen stärkeren Schmerz vorstellen zu können (11). In derselben Studie wurde festgestellt, dass die Schmerzen durchschnittlich 23,5 Stunden (Bereich: 0,5-60 Stunden) anhielten. Die Patienten mussten zudem, je nach Schweregrad der Attacken, 24,4 bis 50,3 Stunden Bettruhe halten (11). HAE-Attacken, die den Kehlkopf betreffen, können lebensbedrohlich sein (14), was die Angst vor HAE-Attacken bei den Patienten stark erhöht.

Erschwerend kommt hinzu, dass bei vielen Patienten eine späte Diagnose der Erkrankung erfolgt, da HAE relativ selten auftritt und medizinisches Fachpersonal deshalb häufig nicht ausreichend geschult ist. Zudem überschneiden sich einige Symptome mit denen von anderen Krankheiten, was die Diagnose erschwert (17, 20). Eine Diagnoseverzögerung bedeutet für viele Patienten unter schmerzhaften und potentiell lebensgefährlichen Symptomen leiden zu müssen, die nicht effektiv behandelt werden. Zusätzlich kann die Behandlung mit nicht wirkungsvollen Therapien zur Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie führen. Laut einer Studie mit 333 HAE-Patienten in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA), im Vereinigten Königreich, in Frankreich, den Niederlanden und Deutschland besuchten die Patienten durchschnittlich 4,4 verschiedene Ärzte über einen Zeitraum von 8,3 Jahren bis eine korrekte Diagnose gestellt wurde. 65 % der Patienten wurden mit Allergien (38 %) oder Appendizitis (17 %) fehldiagnostiziert (21). Zudem unterzogen sich 24 % der europäischen Befragten einer unnötigen Operation, wie etwa einer Appendektomie (21).

Häufigkeit und Schwere der HAE-Attacken

Die Frequenz der wiederkehrenden Ödemattacken kann von Patient zu Patient und auch im Verlauf der Erkrankung sehr unterschiedlich sein. So können über längere Zeiträume gar keine Attacken, weniger als eine Attacke pro Jahr oder mehrere Attacken pro Woche auftreten (17). Eine Studie in den USA mit 457 HAE-Patienten zeigte, dass Patienten durchschnittlich 27 Attacken pro Jahr erleben (22). Jedoch könnte die reale Anzahl an Attacken pro Person deutlich höher sein, da in einer weiteren Studie ca. 69 % der Patienten angaben, dass sie bei den letzten HAE-Attacken weder medizinische Betreuung in Anspruch genommen noch Medikamente verschrieben bekommen haben (23). Eine Online-Umfrage mit 63 HAE-Patienten ergab, dass die Symptome bei einigen Patienten so schlimm waren, dass sie im Durchschnitt 4,7-mal pro Jahr die Notaufnahme aufsuchen mussten (24). Neben der Frequenz ist auch der typische Ablauf einer Attacke sehr unterschiedlich. In einer Vielzahl von Fällen entwickeln sich die Attacken jedoch schrittweise über mehrere Stunden (12-36 Stunden) bevor sie nach zwei bis fünf Tagen abklingen und meist nach sieben Tagen überstanden sind (1, 25, 26). Bisher gibt es keine verlässlichen Labormarker, die Rückschlüsse auf den Schweregrad oder die Häufigkeit der nächsten Attacken zulassen.

Auch das Alter der Patienten bei Manifestation oder Diagnose der Erkrankung variiert stark. Meist manifestiert sich die HAE-Erkrankung jedoch während der ersten beiden Lebensdekaden. Das mittlere Alter beim Einsetzen der ersten Symptome beträgt 11,2 Jahre (SD \pm 7,7 Jahre, Bereich: 1-40 Jahre) (15). Klinische Symptome traten bei 107 von 209 HAE-Patienten während der ersten und bei 79 Patienten in der zweiten Lebensdekade auf. Bei 23 Patienten traten die Symptome noch später auf. Bei 15 Patienten kam es schon im ersten Lebensjahr zu Symptomen. Die Anzahl der Patienten, die an HAE erkrankt sind und der Zeitpunkt der Diagnose sind jedoch mit einer Unsicherheit belegt, da viele Patienten aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und Überschneidung der Symptome von HAE mit anderen Krankheitsbildern, über einen langen Zeitraum nicht diagnostiziert sind (15).

Bisher gibt es aufgrund der Heterogenität der Symptomatik keine klassische Einteilung der HAE-Erkrankung in Schweregrade. Der Schweregrad der Erkrankung hängt jedoch unter anderem von der Häufigkeit, Schwere und Lokalisierung der HAE-Attacken ab.

In der HELP-Studie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Lanadelumab untersucht hat (27), sowie in einer Publikation zu nicht-allergischen Angioödemem von Experten aus zehn europäischen Ländern (28), wurde eine Einteilung der HAE-Attacken in mild, moderat und schwer vorgenommen. Milde Attacken zeichnen sich dabei durch vorübergehende oder leichte Beschwerden aus. Leichte bis moderate Einschränkungen der Aktivität, wobei die Patienten geringfügige Unterstützung benötigen, wurde als moderat eingestuft. Schwere Attacken lagen dann vor, wenn eine deutliche Einschränkung der Aktivität nachweisbar und Unterstützung der Patienten durch Angehörige oder Ärzte nötig war (27, 28).

Diagnostik der Erkrankung

Patienten, die sich mit wiederkehrenden Ödemen vorstellen und zudem vielleicht sogar über eine positive Familienanamnese verfügen, sollten unbedingt auf HAE-Typ I und II untersucht werden. Weitere Hinweise können das Auftreten der ersten Symptome im Kindes- oder Jugendalter, wiederkehrende und schmerzhafte gastrointestinale Attacken, Auftreten von Larynxödemen sowie ein fehlendes Ansprechen der Ödeme auf Antihistaminika, Glukokortikoide oder Epinephrin sein (1, 3). Bei einem Verdacht auf HAE sollte die C1-INH-Konzentration, die C1-INH-Aktivität und die C4-Konzentration im Plasma der Patienten bestimmt werden (siehe Tabelle 3-1). Die C1-INH-Konzentration und Aktivität sowie die C4-Konzentration sind bei Patienten mit HAE-Typ I stark verringert. Bei HAE-Typ II ist die C1-INH-Konzentration normal oder sogar erhöht, die C1-INH-Aktivität und der C4-Spiegel jedoch stark erniedrigt. Bei einer schwierigen Diagnose sollte eine genetische Untersuchung der Patienten stattfinden (3).

Tabelle 3-1: Laborparameter bei HAE-Typ I und II

HAE-Typ	C1-INH-Konzentration	C1-INH-Aktivität	C4-Konzentration
I	stark erniedrigt	stark erniedrigt	stark erniedrigt
II	normal oder erhöht	stark erniedrigt	stark erniedrigt

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Therapie der Erkrankung

Eine Langzeitprophylaxe ist laut der derzeitigen World Allergy Organization (WAO)/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)-Leitlinie zu erwägen, wenn ein schwerer symptomatischer Verlauf bei HAE-Patienten vorliegt, wobei die Aktivität der Erkrankung, die Häufigkeit der HAE-Attacken, die Lebensqualität der Patienten, die Verfügbarkeit von Gesundheitsressourcen und eine unzureichende Kontrolle der Erkrankung durch eine akute HAE-Therapie berücksichtigt werden (3). Neben den C1-Esterase-Inhibitoren Cinryze[®] (Shire) und Berinert[®] 2000/3000 (CSL Behring) ist auch das Antifibrinolytikum Tranexamsäure (Cyklokapron[®], MEDA Pharma) zur Langzeitprophylaxe von HAE-Typ I und II zugelassen (29, 30) (siehe Tabelle 3-2). Der C1-Esterase-Inhibitor Berinert[®] 3000 steht erst seit 01.12.2018 in Deutschland zur Verfügung und Berinert[®] 2000 befindet sich als Langzeitprophylaxe in Deutschland nicht im Vertrieb.

Tabelle 3-2: Übersicht der Medikamente zur Prophylaxe von HAE-Attacken

Wirkstoffklasse	Medikament	Firma	Prophylaxe von HAE-Attacken
C1-Esterase-Inhibitor	Berinert® 500/1500 und Berinert® 2000/3000 ^a	CSL Behring	Kurz- und Langzeit
C1-Esterase-Inhibitor	Cinryze ^b	Shire	Kurz- und Langzeit
Antifibrinolytikum Tranexamsäure	Cyklokapron ^c	MEDA Pharma	Langzeit

a: Berinert® 500/1500 ist zugelassen zur Therapie und vor einem Eingriff durchgeführten Prophylaxe des akuten Schubes bei HAE-Typ I und II (31). Berinert® 2000/3000 ist als subkutane Injektion zur Prävention von rezidivierenden hereditären Angioödemattacken bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel zugelassen. Berinert® 3000 ist erst seit 01.12.2018 in Deutschland verfügbar und Berinert® 2000 ist in Deutschland nicht im Vertrieb (32).

b: Cinryze® ist zugelassen zur Behandlung und vor einem medizinisch indizierten Eingriff durchgeführte Prophylaxe von Angioödem-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (zwei Jahre und älter) mit HAE. Zudem ist Cinryze® zugelassen zur Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (sechs Jahre und älter) mit schweren und wiederkehrenden HAE-Attacken, bei denen orale prophylaktische Behandlungen nicht vertragen werden oder keinen ausreichenden Schutz bieten, oder bei Patienten, die sich mit wiederholten Akutbehandlungen nur unzureichend therapieren lassen (29).

c: Cyklokapron® ist zugelassen zur Vorbeugung des Auftretens von Ödemen bei hereditärem Angioödem (Schwellungsneigung im Unterhautgewebe an verschiedenen Körperstellen sowie Schleimhäuten, einschließlich Kehlkopf und Rachen) (30).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Wirkweise der C1-Esterase-Inhibitoren ist eine Substitution des fehlenden oder nichtfunktionalen C1-INH-Proteins durch das exogene C1-INH. Die Gabe von C1-Esterase-Inhibitoren hemmt die Kallikrein-Kinin-Kaskade und somit die überschießende Ausschüttung von Bradykinin. Tranexamsäure wirkt hingegen über die Hemmung der Plasminogenaktivierung, was wiederum zu einer verringerten Freisetzung vasoaktiver Peptide wie z. B. Bradykinin oder Histamin führt. Androgene sind in Deutschland aufgrund der starken Nebenwirkungen nicht für eine Langzeitprophylaxe zugelassen (1). Trotz einer Langzeitprophylaxe kommt es in vielen Fällen zu akuten Attacken. Diese können, zusätzlich zur Prophylaxe-Therapie, mit den folgenden Medikamenten bei akuten HAE-Attacken behandelt werden.

Zur akuten Behandlung von HAE-Attacken sind die humanen C1-Esterase-Inhibitoren (Berinert® 500/1500, CSL Behring; Cinryze®, Shire) sowie der rekombinante C1-INH Conestat alfa (Ruconest™, Pharming Group NV) zugelassen (29, 31, 33).

Zudem ist der Bradykinin B2-Rezeptor-Antagonist Icatibant (Firazyr®, Shire) für die Behandlung von akuten HAE-Attacken zugelassen (34). Dabei handelt es sich um ein synthetisches Dekapeptid, dessen Struktur Bradykinin ähnelt und das subkutan injiziert wird. Durch eine veränderte Struktur im Vergleich zu Bradykinin kann es nicht von Enzymen abgebaut werden, die normalerweise für den Abbau von Bradykinin zuständig sind. Bradykinin B2-Rezeptor-Antagonisten blockieren somit den Bradykinin B2-Rezeptor und reduzieren die vaskuläre Permeabilität und damit die Symptome der HAE-Attacken (34).

Da frisches Gefrierplasma einen hohen Gehalt an C1-INH hat, soll auch dieses bei akuten Attacken wirksam sein. Kontrollierte Studien dazu sind jedoch nicht vorhanden (1). Androgene und Tranexamsäure sind aufgrund der verzögert einsetzten Wirkung nicht für die Behandlung akuter Attacken indiziert (1).

Die C1-Esterase-Inhibitoren Cinryze® (Shire) und Berinert® 500/1500 (CSL Behring) können neben der Therapie von akuten Attacken auch als Kurzzeitprophylaxe vor operativen Eingriffen eingesetzt werden (29, 31).

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des Dossiers sind Patienten ab 12 Jahren, die für eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrende Attacken des HAE indiziert sind (35).

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Ziel der Prophylaxe von HAE-Patienten ist es die Attacken, die bei HAE-Typ I und II durch einen Mangel beziehungsweise eine eingeschränkte Funktionalität des C1-INH hervorgerufen werden, zu verhindern bzw. eine möglichst lange Zeit ohne Attacken zu erzielen.

Limitationen der vorhandenen Therapieoptionen für Patienten mit HAE

Die meisten Medikamente sind nur für die Behandlung von akuten Attacken zugelassen (siehe Abschnitt 3.2.1). Da es sich bei HAE jedoch um eine chronische Erkrankung handelt, bei der die Frequenz der Attacken sowie der Schweregrad nicht vorhersehbar sind, bringt diese Form der Therapie nur einen kurzfristigen Effekt für den Patienten und die Lebensqualität bleibt trotz Behandlung eingeschränkt.

Als Langzeitprophylaxe sind derzeit die C1-Esterase-Inhibitoren Cinryze[®] (Shire) und Berinert[®] 2000/3000 (CSL Behring) sowie die Tranexamsäure Cyklokapron[®] (MEDA Pharma) zugelassen (29, 30). Berinert[®] 3000 steht jedoch erst seit dem 01.12.2018 zur Verfügung und Berinert[®] 2000 (CSL Behring) befindet sich als Langzeitprophylaxe in Deutschland nicht im Vertrieb.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Tranexamsäure Cyklokapron[®] (MEDA Pharma) wird deutlich niedriger eingeschätzt als die des C1-Esterase-Inhibitors Cinryze[®] (Shire) (10, 36-38). Die Datenlage zu Cyklokapron[®] (MEDA Pharma) ist zudem äußerst eingeschränkt, da sich die Einschätzung über die Wirksamkeit und Sicherheit des Medikament auf eine einzige Studie aus dem Jahr 1972 bezieht (39). Diese Studie weist methodische Mängel und unzureichende Informationen über die Ausführung auf, weshalb die Wirksamkeit des Medikaments nicht ausreichend belegt ist (40). In der internationalen WAO/EAACI Leitlinie wird von einer prophylaktischen Behandlung mit Tranexamsäure abgeraten (3). Cyklokapron[®] (MEDA Pharma) darf nicht bei Überempfindlichkeiten gegen den Wirkstoff, bei Patienten mit Thromboseeigung, Schwangerschaft, Niereninsuffizienz, akuter Thrombose oder thromboembolischen Geschehen eingesetzt werden. Zudem sind aus dem Versorgungsalltag zahlreiche Nebenwirkungen wie Überempfindlichkeiten gegenüber dem Wirkstoff, gastrointestinale Beschwerden, thrombotisch-embolische Ereignisse und Störungen des Farbsinns für Cyklokapron[®] (MEDA Pharma) beschrieben (1). Cyklokapron[®] (MEDA Pharma) muss im Rahmen einer Langzeitbehandlung täglich als Tablette eingenommen werden (30).

Eine gute Wirksamkeit und Sicherheit des C1-Esterase-Inhibitors Cinryze® (Shire) konnte hingegen in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Cross-Over-Studie CHANGE 1 Part B (NCT01005888) gezeigt werden (41). Bei einem Behandlungszeitraum von 12 Wochen lag die durchschnittliche Anzahl an HAE-Attacken im Placebo-Arm bei 12,73 und bei Patienten unter Langzeitprophylaxe mit C1-INH bei 6,26 HAE-Attacken (41). Bei Patienten mit bekanntem Risiko für thrombotische Ereignisse ist eine engmaschige Überwachung notwendig und bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff darf Cinryze® (Shire) nicht angewendet werden. Auch wenn Arzneimittel, die aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnen werden, engmaschig und äußerst gewissenhaft kontrolliert werden, kann die Möglichkeit der Übertragung von infektiösen Erregern nicht vollständig ausgeschlossen werden (29). Ein Hautausschlag nach der Cinryze®-Infusion war die einzige Nebenwirkung, die in klinischen Studien häufig beobachtet wurde (29). Bei einigen Patienten, die eine Langzeitprophylaxe mit dem C1-Esterase-Inhibitor Cinryze® (Shire) erhielten, wurde eine Aktivitätszunahme der Erkrankung, was sich durch eine gestiegene Anzahl von Attacken und dem Mehrbedarf an C1-INH Konzentrat zeigte, festgestellt (1). Cinryze® (Shire) muss im Rahmen einer Langzeitprophylaxe alle drei bis vier Tage intravenös injiziert werden (29).

In der randomisierten Placebo-kontrollierten Cross-Over Phase-III-Studie COMPACT (NCT01912456) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer prophylaktischen subkutanen Gabe des C1-Esterase-Inhibitors CSL830 (Berinert® 2000/3000, CSL Behring) in 90 Patienten mit HAE-Typ I und Typ II untersucht (42). Die Phase-III-Studie COMPACT berichtete eine Reduktion der akuten HAE-Attacken innerhalb der 32-wöchigen Behandlungsphase (Behandlung mit dem Studienmedikament erfolgte nur für 16 Wochen) in der niedrigen Dosierung (40 International Units, IU) um 2,42 Attacken und in der höheren Dosierung (60 IU) um 3,51 Attacken im Vergleich zu Placebo (42). Während der Studie wurden meist milde und vorübergehende Nebenwirkungen festgestellt, wobei diese in einem gleichen Anteil im Placebo und CSL830-Arm auftraten. Dazu zählen Nasopharyngitis, Hypersensibilität (Überempfindlichkeit, Juckreiz, Exanthem und Nesselsucht), Schwindel und Reaktionen an der Einstichstelle (32). Berinert® 2000/3000 darf nicht bei Überempfindlichkeitsreaktionen gegen C1-INH-Präparate oder einen sonstigen Bestandteil angewendet werden. Eine Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimittel kann, trotz strenger Kontrollen, nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die empfohlene Dosis von Berinert® 2000/3000 zur subkutanen Injektion beträgt 60 IU/kg Körpergewicht zweimal in der Woche (alle drei bis vier Tage) (32). Berinert® 3000 steht in Deutschland erst seit dem 01.12.2018 zur Prophylaxe-Therapie von HAE zur Verfügung und Berinert® 2000 ist bisher in Deutschland noch nicht im Vertrieb.

Des Weiteren kann es bei aus Plasma hergestellten Arzneimitteln, wie den C1-Esterase-Inhibitoren Cinryze® (Shire) und Berinert® 2000/3000 (CSL Behring) aufgrund von limitierter Plasmaverfügbarkeit zu Lieferengpässen kommen.

Aufgrund der Unvorhersehbarkeit von akuten HAE-Attacken in Bezug auf Häufigkeit, Schweregrad sowie anatomischer Lokalisation und der daraus resultierenden Einschränkung der Lebensqualität besteht ein großer Bedarf an einer wirksameren Langzeitprophylaxe bei HAE-Erkrankten. Larynx-Attacken können im schlimmsten Fall und bei nicht ausreichender und rechtzeitiger Behandlung zum Tod der Patienten führen, was die Wichtigkeit einer Langzeitprophylaxe, die das Auftreten von lebensbedrohlichen und schmerzhaften Attacken verhindern kann, weiter verdeutlicht. Da es sich bei HAE um eine chronische Erkrankung handelt, erzielt die 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, würden sehr stark von einer effizienten und sicheren Langzeitprophylaxe, die akute Attacken verhindert, profitieren.

Eine Langzeitprophylaxe ist laut der derzeitigen WAO/EAACI-Leitlinie zu erwägen, wenn ein schwerer symptomatischer Verlauf bei HAE-Patienten vorliegt, wobei die Aktivität der Erkrankung, die Häufigkeit der HAE-Attacken, die Lebensqualität der Patienten, die Verfügbarkeit von Gesundheitsressourcen und eine unzureichende Kontrolle der Erkrankung durch eine akute HAE-Therapie berücksichtigt werden (3). Die derzeit vorhandenen prophylaktischen Therapieoptionen sind limitiert aufgrund von Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Toleranzentwicklung bei längerer Einnahme, kurzen Dosierungsintervallen sowie einer suboptimalen Kontrolle von HAE-Attacken.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Lanadelumab (Takhzyro®)

Lanadelumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der Kallikrein mit hoher Affinität bindet und so dessen Funktion inhibiert (7), sodass die vermehrte Bildung von Bradykinin und daher die Entstehung von Ödemen verhindert wird. Lanadelumab kann sowohl für HAE-Typ I als auch Typ II eingesetzt werden (1).

In einer Phase 1b, doppelt-blinden Placebo-kontrollierten Studie (NCT02093923) zeigte Lanadelumab eine hohe Wirksamkeit und Sicherheit mit geringen Nebenwirkungen (43). Alle Patienten im 300 mg Lanadelumab-Arm waren im gesamten Beobachtungszeitraum (12 Wochen) frei von HAE-Attacken im Vergleich zu 27 % (drei von elf Patienten) im Placebo-Arm (43). Die sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab konnte in der randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase-III-HELP-Studie bestätigt werden (44). Unter einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen blieben 44,4 % der Studienteilnehmer im gesamten Behandlungszeitraum (26 Wochen) attackenfrei, verglichen mit nur 2,4 % im Placebo-Arm. Zudem war auch die Anzahl der HAE-Attacken unter einer Behandlung signifikant reduziert im Vergleich zu Placebo (44) (siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.3.1). 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 alle zwei Wochen attackenfrei (45).

Die Applikation des Medikaments kann subkutan von den Patienten selbst erfolgen (35). In einer Expertenbefragung wurde bestätigt, dass die subkutane Applikation einen relevanten Unterschied für die Patienten darstelle, da viele Patienten Probleme mit einer intravenösen Gabe hätten. Zudem sei Lanadelumab auch für Patienten geeignet, die Schwierigkeiten bei der intravenösen Verabreichung haben, z. B. aufgrund „schlechter“ Venen oder Angst vor Spritzen, oder eine Langzeitprophylaxe bisher aufgrund der häufigen intravenösen Verabreichungen abgelehnt haben (12). Eine intravenöse Applikation, wie zum Beispiel bei Cinryze[®], erfordert eine sterile Arbeitsweise der Patienten, die in regelmäßigen Abständen überprüft werden muss. Zudem kann sich die intravenöse Applikation als Herausforderung darstellen, wenn sich der Patient auf Reisen und dadurch in einer ungewohnten Umgebung befindet. Diese Problematik ist bei der subkutanen Applikation von Lanadelumab nicht vorhanden. Zudem beträgt die Halbwertszeit ca. 14 Tage (43), weshalb längere Dosierungsintervalle erreicht werden. 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Prävalenz und Inzidenz von HAE werden in Deutschland nicht systematisch erfasst, weshalb die geforderten Angaben nicht aus einem Register entnommen werden können. Laut der aktuellen Leitlinie liegt die Prävalenz von HAE jedoch bei ungefähr 1:50.000 (1).

Die Daten zur Prävalenz und Inzidenz wurden mit Excel berechnet und die dargestellten Ergebnisse beruhen auf nicht-gerundeten Zahlen (46). Zusätzlich sind die Rechenwege in Tabelle 3-4 und Tabelle 3-6 dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass in den Tabellen jeweils gerundete Zahlen dargestellt werden.

Prävalenz von HAE

Tabelle 3-3: Prävalenz von HAE in Deutschland

	Untere Spanne ^a	Mittlere Spanne ^a	Obere Spanne ^a
Prävalenzrate	1,07 pro 100.000 ^b	1,50 pro 100.000 ^c	1,93 pro 100.000
HAE-Erkrankte (Gesamtpopulation)	887	1.243	1.600 ^d
HAE-Erkrankte (GKV-Versicherte)	773	1.083	1.394

a: Die Daten zur Prävalenz wurden mit Excel berechnet und die dargestellten Ergebnisse beruhen auf nicht-gerundeten Zahlen. Dabei ist zu beachten, dass in den Tabellen jeweils gerundete Zahlen dargestellt werden.
b: Die untere Spanne der Prävalenzrate wurde aus Aygören-Pürsün et al. (47) entnommen und bezieht sich auf eine Publikation aus Griechenland von Psarros et al. (48). Die Anzahl an HAE-Erkrankten wurde aus dieser Rate berechnet.
c: Die mittlere Spanne ergibt sich aus dem Mittelwert aus der unteren und oberen Spanne. Die Anzahl an HAE-Erkrankten wurde aus dieser Rate berechnet.
d: Die obere Spanne der Gesamtpopulation an HAE-Erkrankten wurde im Rahmen einer Expertenbefragung ermittelt (12). Die Prävalenzrate wurde darauf basierend berechnet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In einer händischen Literaturrecherche (Medline) (siehe Abschnitt 3.2.6) wurde ein Review von Aygören-Pürsün et al. (47) identifiziert, welches Prävalenzraten aus Populationsbasierten epidemiologischen Publikationen aus Spanien (49), Norwegen (50), Dänemark (51), Schweden (52), Italien (53) und Griechenland (48) zusammenfasst. In der Literaturrecherche wurde eine weitere Publikation aus Schweden identifiziert (54). Daten aus Deutschland stehen nicht zur Verfügung.

Die niedrigste Prävalenzrate (1,07 pro 100.000) wurde in Griechenland berichtet (48) und als untere Spanne festgelegt. Die obere Spanne (1.600 HAE-Erkrankte) wurde im Rahmen einer Expertenbefragung ermittelt (12). Die mittlere Spanne stellt den Mittelwert zwischen unterer und oberer Spanne dar (1,50 pro 100.000) und stimmt mit dem berichteten Mittelwert der Übersichts-Publikation von Aygören-Pürsün überein (47).

In einem weiteren Schritt wurden die aktuellen Daten der deutsche Gesamtbevölkerung vom Statistischen Bundesamt (DESTATIS) (55) und die Anzahl aller Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) vom Bundesministerium für Gesundheit (56) verwendet.

Tabelle 3-4: Berechnung der Prävalenz von HAE in Deutschland (deutsche Gesamtbevölkerung und GKV-Versicherte)

	Untere Spanne^a	Mittlere Spanne^a	Obere Spanne^a
Prävalenzrate	1,07 pro 100.000	1,50 pro 100.000	1,93 pro 100.000
Prävalenz Deutschland	$1,07 \times (82.887.000^b/100.000)$ = 887 HAE-Erkrankte	$1,50 \times (82.887.000^b/100.000)$ = 1.243 HAE-Erkrankte	$1,93 \times (82.887.000^b/100.000)$ = 1.600 HAE-Erkrankte
Prävalenz GKV-Versicherte	$887 \times 87,1 \%^c$ = 773 HAE-Erkrankte	$1.243 \times 87,1 \%^c$ = 1.083 HAE-Erkrankte	$1.600 \times 87,1 \%^c$ = 1.394 HAE-Erkrankte

a: Die Daten zur Prävalenz wurden mit Excel berechnet und die dargestellten Ergebnisse beruhen auf nicht-gerundeten Zahlen. Dabei ist zu beachten, dass in den Tabellen jeweils gerundete Zahlen dargestellt werden.
b: Für die Berechnung wurde eine Einwohneranzahl in Deutschland von 82.887.000 (Stand: 30.06.2018) angenommen (55).
c: Für die Berechnung wurde angenommen, dass 87,1 % (72.229.000/82.887.000) der Gesamtbevölkerung in der GKV versichert sind (56).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhand der Literaturrecherche wird eine mittlere Prävalenz von 1,50 pro 100.000 (untere Spanne: 1,07 pro 100.000; obere Spanne: 1,93 pro 100.000) angenommen. Bei einer Einwohnerzahl von 82.887.000 in Deutschland (55), ergibt sich bezogen auf die mittlere Prävalenzrate ein Wert von 1.243 HAE-Erkrankten (untere Spanne: 887 HAE-Erkrankte; obere Spanne: 1.600 HAE-Erkrankte) (siehe Tabelle 3-4). 87,1 % der Gesamtbevölkerung, was 72.229.000 Personen entspricht, sind in der GKV versichert (56). Demnach ergibt sich, dass 1.083 HAE-Erkrankte (untere Spanne: 773 HAE-Erkrankte; obere Spanne: 1.394 HAE-Erkrankte) in der GKV versichert sind (siehe Tabelle 3-4). Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien, Geschlechtern oder anderen Gruppen sind für Deutschland nicht bekannt (1). Da die Erkrankung in 75-80 % der Fälle autosomal dominant vererbt wird und deshalb von Geburt an vorliegt, ist nicht von altersspezifischen Unterschieden auszugehen.

In der händischen Literaturrecherche wurden keine Studiendaten zur Prävalenz von HAE-Erkrankten in Deutschland identifiziert, sodass die entsprechenden Angaben sowohl unter- als auch überschätzt sein könnten. Die Unsicherheit der Schätzung wird durch die Angabe der Spanne dargestellt.

Inzidenz von HAE

Tabelle 3-5: Inzidenz von HAE in Deutschland

	Untere Spanne^a	Mittlere Spanne^a	Obere Spanne^a
Prävalenz (Anzahl HAE-Erkrankte)	887	1.243	1.600
Lebendgeburten von HAE-Erkrankten	8	12	15
Kinder mit vererbter HAE-Erkrankung (75-80 % aller Fälle)	4	6	8
Kinder mit de-novo-Mutation:			
• (25 % aller Fälle)	1	2	3
• (20 % aller Fälle)	1	1	2
Inzidenz Gesamt (Anzahl HAE-Erkrankte)	5 bis 6	7 bis 8	10
Inzidenz GKV-Versicherte (Anzahl HAE-Erkrankte in GKV)	5	6 bis 7	8 bis 9
Inzidenzrate (pro 100.000 Einwohner)	0,006 bis 0,007	0,009 bis 0,010	0,011 bis 0,012
a: Die Daten zur Prävalenz und Inzidenz wurden mit Excel berechnet und die dargestellten Ergebnisse beruhen auf nicht-gerundeten Zahlen. Dabei ist zu beachten, dass in den Tabellen jeweils gerundete Zahlen dargestellt werden.			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In einer händischen Literaturrecherche (Medline) (siehe Abschnitt 3.2.6) wurde keine Publikation zur Inzidenz von HAE in Deutschland oder anderen europäischen Ländern gefunden. Deshalb wurde die Inzidenz von HAE neu hergeleitet (siehe Tabelle 3-5). Die Berechnung beruht auf den Prävalenzdaten und geht von der Annahme aus, dass die Erkrankung in 20-25 % der Fälle durch eine de novo-Mutation ausgelöst wird und somit in 75-80 % der Fälle eine autosomal vererbte Mutation für eine HAE-Erkrankung verantwortlich ist (3-5).

Tabelle 3-6: Berechnung der Inzidenz von HAE in Deutschland

	Untere Spanne^a	Mittlere Spanne^a	Obere Spanne^a
Prävalenz (Anzahl HAE-Erkrankte)	887	1.243	1.600
Lebendgeburten von HAE-Erkrankten	$887 \times 0,95 \%^b = 8$	$1.243 \times 0,95 \%^b = 12$	$1.600 \times 0,95 \%^b = 15$
Kinder mit HAE (vererbt in 50 % der Fälle)	$8 / 2 = 4$	$12 / 2 = 6$	$15 / 2 = 8$
Kinder mit de-novo-Mutation (20-25 % aller Fälle)	$(4/75 \%) \times 25 \% = 1$ $(4/80 \%) \times 20 \% = 1$	$(6/75 \%) \times 25 \% = 2$ $(6/80 \%) \times 20 \% = 1$	$(8/75 \%) \times 25 \% = 3$ $(8/80 \%) \times 20 \% = 2$
Inzidenz Gesamt (Anzahl HAE-Erkrankte)	$4 + 1 = 6$ $4 + 1 = 5$	$6 + 2 = 8$ $6 + 1 = 7$	$8 + 3 = 10$ $8 + 2 = 10$
Inzidenz GKV-Versicherte (Anzahl HAE-Erkrankte)	$6 \times 87,1 \%^c = 5$ $5 \times 87,1 \%^c = 5$	$8 \times 87,1 \%^c = 7$ $7 \times 87,1 \%^c = 6$	$10 \times 87,1 \%^c = 9$ $10 \times 87,1 \%^c = 8$
Inzidenzrate (pro 100.000 Einwohner)	$(6/82.887.000) \times 100.000 = 0,007$ $(5/82.887.000) \times 100.000 = 0,006$	$(8/82.887.000) \times 100.000 = 0,010$ $(7/82.887.000) \times 100.000 = 0,009$	$(10/82.887.000) \times 100.000 = 0,012$ $(10/82.887.000) \times 100.000 = 0,011$
<p>a: Die Daten zur Prävalenz und Inzidenz wurden mit Excel berechnet und die dargestellten Ergebnisse beruhen auf nicht-gerundeten Zahlen. Dabei ist zu beachten, dass in den Tabellen jeweils gerundete Zahlen dargestellt werden.</p> <p>b: Für die Berechnung wurde die Anzahl an Lebendgeburten von 784.901 im Jahr 2017 angenommen (57). Mit der aktuellen Einwohnerzahl (55) ergibt sich deshalb eine Lebendgeburtenrate von 0,95 %.</p> <p>c: Für die Berechnung wurde angenommen, dass 87,1 % (72.229.000/82.887.000) der Gesamtbevölkerung in der GKV versichert sind (56).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

In Deutschland, gab es im Jahr 2017 784.901 Lebendgeburten (57). Bei einer Einwohnerzahl von 82.887.000 (55) liegt die Rate an Lebendgeburten daher bei 0,95 %. Bezogen auf 1.243 prävalente Erkrankte (mittlere Spanne), sollten HAE-Erkrankte jedes Jahr zwölf Kinder bekommen. Da die Erkrankung im Fall von einer autosomal dominant vererbten Mutation jedoch nur in 50 % der Fälle an die Nachkommen weitergegeben wird, sollten näherungsweise jedes Jahr sechs Kinder mit einer HAE-Erkrankung geboren werden (siehe Tabelle 3-6). Diese Zahl ist wahrscheinlich überschätzt, da HAE-Erkrankte häufig angeben Angst vor der Vererbung ihrer Krankheit an ihre Nachkommen zu haben (17) und deshalb womöglich weniger Kinder bekommen als der Bundesdurchschnitt.

Zusätzlich müssen die Patienten, die aufgrund einer de novo-Mutation (20-25 %) an HAE erkrankt sind, zur Berechnung der Gesamtinzidenz hinzugezählt werden. Dies sind ein (20 %) bzw. zwei (25 %) Kinder im Jahr. Daraus ergibt sich eine Gesamtinzidenz der mittleren Spanne von acht HAE-Erkrankten (75 % Vererbung, 25 % de novo-Mutationen) bzw. sieben HAE-Erkrankten (80 % Vererbung, 20 % de novo-Mutationen). Bezogen auf Patienten, die in der GKV versichert sind, ergibt sich eine Inzidenz von sechs bis sieben HAE-Erkrankten in der mittleren Spanne (siehe Tabelle 3-6).

Die Gesamtinzidenz entspricht einer Rate von 0,009 bis 0,010 pro 100.000 Einwohner (siehe Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6). Aufgrund der hauptsächlich autosomal dominanten Vererbung der Erkrankung ist nicht davon auszugehen, dass es alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. In der Literatur gibt es keine Daten, die einen Vergleich der Inzidenz in verschiedenen Altersgruppen oder in Bezug auf das Geschlecht ermöglichen oder auf Unterschiede in anderen Gruppen hinweisen.

Da sich die Daten der Inzidenz auf die Prävalenzdaten beziehen, könnten die geschätzten Angaben zur Inzidenz ebenfalls unter- oder überschätzt sein. Zudem sind die Angaben zum prozentualen Anteil der HAE-Erkrankten, die HAE aufgrund einer de novo-Mutation bekommen, mit einer Unsicherheit behaftet, da sie sich auf eine Literaturangabe beziehen. Die Unsicherheit der Schätzung wird durch die Angabe der Spanne dargestellt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Tabelle 3-7: Fünf-Jahresprognosen für die Prävalenz und Inzidenz von HAE-Erkrankten

	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Prävalenz von HAE-Erkrankten	1,07 bis 1,93 pro 100.000					
Inzidenz von HAE-Erkrankten	0,006 bis 0,012 pro 100.000					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zur Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine Angaben aus der Literatur vor. Da es sich bei HAE um eine Erbkrankheit handelt und nicht davon ausgegangen wird, dass sich der Anteil der Erkrankten, die HAE aufgrund einer de novo-Mutation bekommen, erhöht, wird für Deutschland mit einer gleichbleibenden Prävalenz- und Inzidenzrate zwischen 2019 und 2024 gerechnet (siehe Tabelle 3-7). Somit ist mit keiner wesentlichen Zunahme der HAE-Erkrankten für Deutschland zu rechnen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Lanadelumab (Takhzyro®)	221 bis 386 HAE-Erkrankte (Spanne: 157 bis 497 HAE-Erkrankte)	192 bis 336 HAE-Erkrankte (Spanne: 137 bis 433 HAE-Erkrankte)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Daten zur Herleitung der Zielpopulation wurden mit Excel berechnet und die dargestellten Ergebnisse beruhen auf nicht-gerundeten Zahlen (46). Zusätzlich ist der Rechenweg in Tabelle 3-9 dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass in den Tabellen jeweils gerundete Zahlen dargestellt werden.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die gesetzlich versichert sind, erfolgte ausgehend von der Anzahl der prävalenten HAE-Erkrankten, die in Abschnitt 3.2.3 berechnet wurden. Die Zielpopulation gemäß Fachinformation von Lanadelumab beinhaltet HAE-Erkrankte

1. die zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE indiziert sind und
2. mindestens 12 Jahre sind (35).

Tabelle 3-9: Herleitung der Zielpopulation

	Untere Spanne^b	Mittlere Spanne^b	Obere Spanne^b
Prävalenz HAE:	887	1.243	1.600
1. Patienten, die für eine routinemäßige Prophylaxe in Frage kommen	887 × 20 % = 177 887 × 35 % = 310	1.243 × 20 % = 249 1.243 × 35 % = 435	1.600 × 20 % = 320 1.600 × 35 % = 560
2. Patienten, die für eine routinemäßige Prophylaxe in Frage kommen und mind. 12 Jahre alt sind ^a	177 × 88,7 % = 157 310 × 88,7 % = 275	249 × 88,7 % = 221 435 × 88,7 % = 386	320 × 88,7 % = 284 560 × 88,7 % = 497
Prävalenz HAE (GKV):	773	1.083	1.394
1. Patienten, die für eine routinemäßige Prophylaxe in Frage kommen (GKV-Versicherte)	773 × 20 % = 155 773 × 35 % = 271	1.083 × 20 % = 217 1.083 × 35 % = 379	1.394 × 20 % = 279 1.394 × 35 % = 488
2. Patienten, die für eine routinemäßige Prophylaxe in Frage kommen und mind. 12 Jahre alt sind ^a	155 × 88,7 % = 137 271 × 88,7 % = 240	217 × 88,7 % = 192 379 × 88,7 % = 336	279 × 88,7 % = 247 488 × 88,7 % = 433
<p>a: Die Zielpopulation beinhaltet alle Patienten, die für eine routinemäßige Prophylaxe mit Lanadelumab von wiederkehrenden Attacken des HAE in Frage kommen (20-35 %) und mindestens 12 Jahre alt sind (88,7 %).</p> <p>b: Die Daten zur Zielpopulation wurden mit Excel berechnet und die dargestellten Ergebnisse beruhen auf nicht-gerundeten Zahlen. Dabei ist zu beachten, dass in den Tabellen jeweils gerundete Zahlen dargestellt werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

1. Einschränkung der Patienten, die zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE indiziert sind:

Der Einsatz einer individuellen Langzeitprophylaxe wird in der aktuellen WAO/EAACI Leitlinie bei Patienten mit einer schweren symptomatischen HAE-Typ I oder II Erkrankung empfohlen. Berücksichtigt werden dabei die Aktivität der Erkrankung, die Häufigkeit der HAE-Attacken, die Lebensqualität der Patienten, die Verfügbarkeit von Gesundheitsressourcen und wenn durch eine Behandlung mit einer akuten Therapie keine Kontrolle der Erkrankung erreicht werden kann. Eine erfolgreiche Langzeitprophylaxe erfordert ein hohes Maß an Compliance, weshalb die Behandlungswünsche der Patienten berücksichtigt werden sollten (3). Laut Agostoni et al. zeigt eine Studie (italienische Fallliste), dass 30 % der HAE-Erkrankten mehr als eine Attacke pro Monat haben (28) und für eine Langzeitprophylaxe in Frage kommen. Des Weiteren weisen Ergebnisse aus einer Expertenbefragung daraufhin, dass der Anteil an Patienten, die für eine Langzeitprophylaxe in Frage kommen, in Deutschland 20 % bis 35 % beträgt (12). Damit kommen 20 % bis 35 % der HAE-Erkrankten für eine Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab in Frage. Dies entspricht 249 bis 435 HAE-Erkrankten (Spanne: 177 bis 560 HAE-Erkrankte). Davon sind 217 bis 379 HAE-Erkrankte (Spanne: 155 bis 488 HAE-Erkrankte) in der GKV versichert (siehe Tabelle 3-9).

2. Einschränkung der Patienten, die zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE indiziert und mindestens 12 Jahre alt sind:

Da die routinemäßige Prophylaxe mit Lanadelumab (Takhzyro®) für Patienten ab 12 Jahren geeignet ist, wurde die Population von unter 12-jährigen vernachlässigt. Da es sich bei HAE um eine Erbkrankheit handelt, wird angenommen, dass die Altersverteilung der HAE-Erkrankten mit der Altersverteilung der deutschen Gesamtbevölkerung vergleichbar ist. Deshalb wurden Daten des DESTATIS zur Bevölkerung und Erwerbstätigkeit (58) herangezogen, um zu berechnen, wie viele HAE-Erkrankte mindestens 12 Jahre alt sind und somit für eine Prophylaxe-Therapie in Frage kommen. Laut Bevölkerungsstand vom 31.12.2015 waren 73.539.900 Menschen in Deutschland 12 Jahre oder älter (58). Das entspricht einem prozentualen Anteil an der Gesamtbevölkerung von 88,7 %. Daraus ergibt sich, dass zurzeit 221 bis 386 HAE-Erkrankte (Spanne: 157 bis 497 HAE-Erkrankte) für eine Langzeitprophylaxe in Frage kommen und mindestens 12 Jahre alt sind. Davon sind 192 bis 336 HAE-Erkrankte (Spanne: 137 bis 433 HAE-Erkrankte) in der GKV versichert (siehe Tabelle 3-9).

Da es keine allgemeingültigen Kriterien gibt, wann ein HAE-Patient für eine Prophylaxe-Therapie indiziert ist, wurden Angaben aus der Literatur und eine Befragung von Experten zur Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation herangezogen. Diese Angaben sind mit einer Unsicherheit behaftet, welche durch die Angabe der Spanne dargestellt wird.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Lanadelumab (Takhzyro®)	Patienten ab 12 Jahren, die zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE indiziert sind	erheblich	192 bis 336 HAE-Erkrankte (Spanne: 137 bis 433 HAE-Erkrankte)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation. Die Größe der Zielpopulation wurde, wie unter Abschnitt 3.2.4 beschrieben, berechnet. Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde auf der Basis der Ergebnisse der HELP-Studie bewertet (siehe Modul 4 Abschnitt 4.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Erstellung von Abschnitt 3.2.1 wurden für die Beschreibung der Erkrankung in einer händischen Suche relevante Publikationen identifiziert. Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte basierend auf den Informationen der Fachinformation von Lanadelumab (35). Der therapeutische Bedarf der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2) wurde ebenfalls in einer händischen Suche nach relevanten Publikationen identifiziert und unter Bezugnahme der Fachinformation von Lanadelumab erstellt (35).

Zu Erstellung der Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5 wurde eine händische Literaturrecherche (Medline) mit folgenden Stichwörtern und einer „und“-Verknüpfung durchgeführt (Stand: 11.12.2018): „hereditary angioedema and prevalence; hereditary angioedema and incidence“. Bei der ersten Suche ergaben sich 49 Treffer und bei der zweiten Suche 56 Treffer. Es wurden fünf bzw. null Treffer eingeschlossen. Publikationen wurden eingeschlossen, wenn Studiendaten zur Prävalenz und Inzidenz von HAE-Erkrankten aus Registerdaten, Kohortenstudien, Beobachtungsstudien, bevölkerungsbasierte Studien und Querschnittsstudien (Originalstudien oder Beobachtungsstudien) verfügbar waren.

In der Recherche für die Prävalenz von HAE wurden fünf Studien eingeschlossen, die in Tabelle 3-11 dargestellt sind. Zudem wurden die Referenzlisten der Studien auf relevante Referenzen untersucht.

Tabelle 3-11: Eingeschlossene Studien für die Ermittlung der Prävalenz

Publikation	Land	Identifiziert in
Aygören-Pürsün et al. 2018; Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies; Orphanet J Rare Dis. 2018 May 4;13(1):73; doi: 10.1186/s13023-0180815-5. (47)	-	Literaturrecherche
<ul style="list-style-type: none"> Roche et al. 2005; Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain; Ann Allergy Asthma Immunol. 2005 Apr;94(4):498-503. (49) 	Spanien	
<ul style="list-style-type: none"> Stray-Pedersen et al. 2000; Primary immunodeficiency diseases in Norway; J Clin Immunol. 2000 Nov;20(6):477-85. (50) 	Norwegen	
<ul style="list-style-type: none"> Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. Br J Dermatol. 2009;161:1153–8. (51) 	Dänemark	
<ul style="list-style-type: none"> Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Bjorkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. Allergy Asthma Proc. 2014;35:185–90. (52) 	Schweden	
<ul style="list-style-type: none"> Zanichelli et al. 2015; A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy; Orphanet J Rare Dis. 2015 Feb 6;10:11; doi: 10.1186/s13023-015-0233-x. (53) 	Italien	
<ul style="list-style-type: none"> Psarros F, Koutsostathis N, Farmaki E, Speletas MG, Germenis AE. Hereditary angioedema in Greece: the first results of the greek hereditary angioedema registry. Int Arch Allergy Immunol. 2014;164:326–32. (48) 	Griechenland	
Roche et al. 2005; Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain; Ann Allergy Asthma Immunol. 2005 Apr;94(4):498-503. (49)	Spanien	Literaturrecherche
Stray-Pedersen et al. 2000; Primary immunodeficiency diseases in Norway; J Clin Immunol. 2000 Nov;20(6):477-85. (50)	Norwegen	Literaturrecherche
Nordenfelt et al. 2016; Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort; Acta Derm Venereol. 2016 May;96(4):540-5;. doi: 10.2340/00015555-2274. (54)	Schweden	Literaturrecherche
Zanichelli et al. 2015; A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy; Orphanet J Rare Dis. 2015 Feb 6;10:11; doi: 10.1186/s13023-015-0233-x. (53)	Italien	Literaturrecherche

Bei der händischen Suche wurde ein Review von Aygören-Pürsün (47) identifiziert, welches die berichteten Prävalenzraten aus Populations-basierten epidemiologischen Publikationen aus Spanien (49), Norwegen (50), Dänemark (51), Schweden (52), Italien (53) und Griechenland (48) zusammenfasst (siehe Tabelle 3-11). Die Studien aus Spanien (49), Norwegen (50) und Italien (53) wurden auch in der Literaturrecherche identifiziert. Zudem wurde bei der Literaturrecherche eine Studie von Nordenfelt et al. 2016 identifiziert. In der Publikation von Aygören-Pürsün wird hingegen eine Publikation von Nordenfelt aus dem Jahr 2014 zitiert (siehe Tabelle 3-11). Daten aus Deutschland stehen nicht zur Verfügung.

Die niedrigste Prävalenzrate (1,07 pro 100.000) wurde in Griechenland berichtet (48) und als untere Spanne festgelegt. Die obere Spanne (1.600 HAE-Erkrankte) wurde im Rahmen einer Expertenbefragung ermittelt (12). Die mittlere Spanne stellt den Mittelwert zwischen unterer und oberer Spanne dar (1,50 pro 100.000) und stimmt mit dem Mittelwert der Übersichts-Publikation von Aygören-Pürsün überein (47). Anhand der Einwohnerzahl, die von DESTATIS bezogen wurde (55) und der Anzahl der Versicherten in der GKV, die vom Bundesministerium für Gesundheit herausgegeben wird (56), wurde in einem zweiten Schritt die Prävalenz von HAE in Deutschland und der Anteil von GKV-Versicherten berechnet.

In einer händischen Literaturrecherche (Medline) wurde keine Publikation zur Inzidenz von HAE in Deutschland oder anderen europäischen Ländern identifiziert. Deshalb wurde die Inzidenz von HAE neu hergeleitet (siehe Tabelle 3-5). Die Berechnung der Inzidenz von HAE-Erkrankten beruht auf der Annahme, dass autosomal dominante Mutationen für 75-80 % der HAE-Erkrankungen und de novo-Mutationen für 20-25 % aller HAE-Erkrankungen verantwortlich sind (3-5). Mithilfe der Einwohneranzahl in Deutschland (55), der Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland (57) und der Prävalenz der Erkrankung konnte die Inzidenz berechnet werden.

Es stehen keine Daten zur Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre zur Verfügung. Da es sich bei HAE um eine Erbkrankheit handelt und nicht davon ausgegangen wird, dass sich der Anteil der Erkrankten, die HAE aufgrund einer de novo-Mutation bekommen, erhöht, wird für Deutschland mit einer gleichbleibenden Prävalenz- und Inzidenzrate zwischen 2019 und 2024 gerechnet.

Für die Berechnung der Zielpopulation, Patienten ab 12 Jahren, die zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE indiziert sind, wurde die Prävalenz der Erkrankung unter der Annahme berechnet, dass 20-35 % aller HAE-Erkrankten für eine Prophylaxe in Frage kommen. Diese Annahmen beruhen auf einer Publikation von Agostoni et al. (28) sowie auf Ergebnissen einer Expertenbefragung (12). In einem weiteren Schritt wurde berechnet, wie viele HAE-Erkrankte mindestens 12 Jahre alt sind. Dazu wurden Angaben zur Altersverteilung der deutschen Gesamtbevölkerung verwendet (58).

In Abschnitt 3.2.5 waren keine weiteren Angaben nötig, da die Zielpopulation der Anzahl der Patienten mit bedeutsamem Zusatznutzen entspricht.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bork KM, M.; Bas, M.; Hartmann, K.; Biedermann, T.; Kreuz, W.; Aygören-Pürsün, E.; Martinez-Saguer, I.; Ott, H.; Wedi, B. Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. *Allergo J.* 2012;21(2):109-18.
2. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelities in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(4):212-21.
3. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygoren-Pursun E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73(8):1575-96. Epub 01/11.
4. Lopez-Lera A, Garrido S, Roche O, Lopez-Trascasa M. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Molecular immunology.* 2011;49(1-2):18-27. Epub 2011/08/26.
5. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2000;106(6):1147-54. Epub 2000/12/12.
6. Germenis AE, Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clinical reviews in allergy & immunology.* 2016;51(2):170-82. Epub 2016/04/27.
7. Kenniston JA, Faucette RR, Martik D, Comeau SR, Lindberg AP, Kopacz KJ, et al. Inhibition of plasma kallikrein by a highly specific active site blocking antibody. *J Biol Chem.* 2014;289(34):23596-608.
8. Orphanet. Hereditary angioedema. 2019 [Zuletzt aktualisiert 20.01.2019; abgerufen am 21.01.2019]; Abrufbar unter: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=91378].
9. Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(3):193-204.
10. Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J.* 2012;5(12):182-99.
11. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *The American journal of gastroenterology.* 2006;101(3):619-27. Epub 2006/02/09.

12. Xcenda GmbH. Qualitative Research with German Clinical Experts on the Treatment of Attacks in Hereditary Angioedema (HAE) in the German Health Care Setting. 2018.
13. HAEi International Patient Organization for C1 Inhibitor Deficiencies. Stand der HAE-Behandlung in Europa.: 2011 [Zuletzt aktualisiert 2011; abgerufen am 21.01.2019]; Abrufbar unter: <http://haei.org/state-of-management-of-hae-in-europe-2011/>.
14. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(3):692-7. Epub 2012/07/31.
15. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *The American journal of medicine*. 2006;119(3):267-74. Epub 2006/02/24.
16. Czaller I, Visy B, Csuka D, Fust G, Toth F, Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2010;152(1):44-9. Epub 2010/06/15.
17. Caballero T, Aygoren-Pursun E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34:1-7. Epub 2013/11/26.
18. Aygoren-Pursun E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9:99. Epub 2014/07/06.
19. Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, Gower RG, Baker J, Edelman FJ, et al. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(5):366-72. Epub 2009/06/06.
20. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;9(1):29. Epub 2013/08/14.
21. Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(3):211-4. Epub 2010/04/10.
22. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(5):407-14. Epub 2010/10/12.

23. Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE. Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(4):314-20. Epub 2010/04/23.
24. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *The American journal of managed care.* 2013;19(7 Suppl):s103-10. Epub 2013/07/17.
25. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1027-36. Epub 2008/09/05.
26. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clinical and experimental immunology.* 2005;139(3):379-94. Epub 2005/02/26.
27. Dyax Corp. Clinical Trial Protocol: DX-2930-03 (Amendment 3.0; 09.01.2017) - 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). 2017.
28. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2004;114(3 Suppl):S51-131. Epub 2004/09/10.
29. Shire Services BVBA. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: Februar 2018]. 2018.
30. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Cyklokapron® 500 mg Filmpillen [Stand: Juli 2016]. 2016.
31. CSL Behring GmbH. Fachinformation BERINERT® 500/1500 [Stand: Januar 2018]. 2018.
32. CSL Behring GmbH. Fachinformation Berinert 2000/3000 [Stand: Januar 2018]. 2018.
33. Pharming Group N.V. Fachinformation Ruconest 2100 Einheiten Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: September 2017]. 2017.
34. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Firazyr® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Oktober 2018]. 2018.
35. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung [Stand: November 2018]. 2018.
36. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hebert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology.* 2014;10(1):50. Epub 2014/10/30.

37. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;6(1):24. Epub 2010/07/30.
38. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*. 2012;67(2):147-57. Epub 2011/12/01.
39. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med*. 1972;287(9):452-4. Epub 1972/08/31.
40. Shire Deutschland GmbH. Beurteilung der klinischen Evidenz zum C1 Inhibitor (Cinryze®) für die Langzeitprophylaxe von über 12-jährigen Patienten mit hereditärem Angioödem. 2017.
41. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2010;363(6):513-22. Epub 2010/09/08.
42. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med*. 2017;376(12):1131-40. Epub 2017/03/23.
43. Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017;376(8):717-28.
44. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;320(20):2108-21. Epub 2018/11/28.
45. Maurer AG, S.; Hébert, J.; Hao, J.; Lu, P.; Banerji, A. 7.9: Lanadelumab ist im Steady State bei hereditärem Angioödem (HAE) sehr wirksam: Ergebnisse einer Phase-III-Studie (HELP-Studie). 2018.
46. Shire Deutschland GmbH; jetzt Teil der Takeda Group. Berechnung von Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulation. 2019.
47. Aygoren-Pursun E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet journal of rare diseases*. 2018;13(1):73. Epub 2018/05/08.
48. Psarros F, Koutsostathis N, Farmaki E, Speletas MG, Germanis AE. Hereditary angioedema in Greece: the first results of the greek hereditary angioedema registry. *International archives of allergy and immunology*. 2014;164(4):326-32. Epub 2014/10/04.

49. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, Lopez-Trascasa M. 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. Epub 2005/05/07.
50. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *Journal of clinical immunology.* 2000;20(6):477-85. Epub 2001/02/24.
51. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *The British journal of dermatology.* 2009;161(5):1153-8. Epub 2009/08/28.
52. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Bjorkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(2):185-90. Epub 2014/01/15.
53. Zanichelli A, Arcoletto F, Barca MP, Borrelli P, Bova M, Cancian M, et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet journal of rare diseases.* 2015;10:11. Epub 2015/03/12.
54. Nordenfelt P, Nilsson M, Bjorkander J, Mallbris L, Lindfors A, Wahlgren CF. Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. *Acta dermato-venereologica.* 2016;96(4):540-5. Epub 2015/11/06.
55. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2018 [Zuletzt aktualisiert 30.06.2018; abgerufen am 21.01.2019];
Abrufbar unter:
https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
56. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2005 bis 2018. 2018 [Zuletzt aktualisiert Juni 2018; abgerufen am 21.01.2019];
Abrufbar unter:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni2018.pdf.
57. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Lebendgeborene und Gestorbene in Deutschland. 2017 [Zuletzt aktualisiert 2017; abgerufen am 21.01.2019]; Abrufbar unter:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/Indikatoren/LangeReihen/Bevoelkerung/lrb-ev04.html;jsessionid=F3A8B8D70F1BA17F080FF446517648D4.InternetLive2>.
58. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung und Erwerbstätigkeit, Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011.: 2017 [Zuletzt aktualisiert 19.07.2017; abgerufen am 21.01.2019]; Abrufbar unter:
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130157004.pdf?blob=publicationFile>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation	300 mg alle 2 Wochen	26 Behandlungen	1
		300 mg alle 4 Wochen	13 Behandlungen	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^a				
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: 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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Patientenpopulation mit therapeutischem Zusatznutzen und die Zielpopulation sind identisch, da der Zusatznutzen für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Lanadelumab behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant ist. Deshalb gelten die in Tabelle 3-12 beschriebenen Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

Lanadelumab (Takhzyro®)

Lanadelumab wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE angewendet (1).

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 (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation	300 mg alle 2 Wochen	26
		300 mg alle 4 Wochen	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend ^a			
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: 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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation	26 Behandlungen	300 mg	Der berechnete Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 7.800 mg. Es können keine Angaben zur DDD gemacht werden, da keine amtliche DDD verfügbar ist.
		13 Behandlungen	300 mg	Der berechnete Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 3.900 mg. Es können keine Angaben zur DDD gemacht werden, da keine amtliche DDD verfügbar ist.
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
nicht zutreffend ^a				
<p>a: 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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für Lanadelumab liegt keine amtliche DDD vor, daher wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabelle 3-14 unter Verwendung der Angaben aus der Fachinformation in Milligramm angegeben (1).

Tabelle 3-15: Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs für die jeweiligen Arzneimittel pro Patienten und Jahr unter Verwendung der Angaben der Fachinformation

Arzneimittel	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient und Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lanadelumab (Takhzyro [®])	300 mg alle 2 Wochen	$52/2 = 26$	$26 \times 300 \text{ mg} = 7.800 \text{ mg}$
	300 mg alle 4 Wochen	$52/4 = 13$	$13 \times 300 \text{ mg} = 3.900 \text{ mg}$
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend ^b			
<p>a: Es wird mit 52 Wochen pro Jahr gerechnet. 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.</p>			

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Lanadelumab (Takhzyro®)	17.420,59 (pro 300 mg Injektionslösung)	16.427,20 [1,77; 991,62] ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
nicht zutreffend ^b		
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [1,77 €] und Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers [991,62 €] nach § 130(a) SGB V. 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.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Packungsgröße sowie Preis und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Lauer-Taxe online entnommen (2). Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € sowie den Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers von 991,62 €

Für Lanadelumab gibt es nur eine Packung mit einer 2 ml Durchstechflasche, die 300 mg Lanadelumab enthält. Diese ist demnach die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße.

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich für die 2 ml Durchstechflasche mit 300 mg Lanadelumab die folgenden Kosten:

$$17.420,59 \text{ €} - 1,77 \text{ € (Apothekenrabatt)} - 991,62 \text{ € (Herstellerrabatt)} = 16.427,20 \text{ €}$$

Eine Packung Lanadelumab entspricht einer Dosis einer Injektion.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation	entfällt	entfällt	entfällt
zVT	nicht zutreffend ^a			
<p>a: 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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nicht zutreffend. In der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (1) wurden keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	entfällt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (1) wurden keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation	entfällt	entfällt	entfällt
zVT	nicht zutreffend ^a			
<p>a: 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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation (300 mg alle 2 Wochen)	427.107,20	82.004.582,40 bis 143.508.019,20
	Zielpopulation (300 mg alle 4 Wochen)	213.553,60	41.002.291,20 bis 71.754.009,60
zVT	nicht zutreffend ^c		
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Zielpopulation (Anzahl der Patienten in der GKV): es wird mit den Angaben der mittleren Spanne (192 bis 336 HAE-Erkrankte) gerechnet.</p> <p>c: 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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Preisangaben bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) sind in Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 aufgeführt.

Tabelle 3-21: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr (GKV-Versicherte)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Packungsinhalt	Preis der Packung [€]	Benötigte Anzahl Packungen pro Behandlung	Benötigte Anzahl Packungen/Jahr	Arzneimittelkosten pro Jahr und Patient ^a [€]
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lanadelumab (Takhzyro [®])	2 ml Durchstechflasche (300 mg Lanadelumab)	16.427,20	1	26 (Behandlung: 300 mg alle 2 Wochen)	$26 \times 16.427,20 = 427.107,20$
	2 ml Durchstechflasche (300 mg Lanadelumab)	16.427,20	1	13 (Behandlung: 300 mg alle 4 Wochen)	$13 \times 16.427,20 = 213.553,60$
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
nicht zutreffend ^b					
<p>a: Für eine Therapie mit Lanadelumab fallen keine zusätzlichen GKV-Kosten an.</p> <p>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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Tabelle 3-22: Berechnung der Arzneimittelkosten für die GKV insgesamt

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lanadelumab (Takhzyro [®])	Zielpopulation	427.107,20 (26 Behandlungstage)	$427.107,20 \times 192 = 82.004.582,40$ $427.107,20 \times 336 = 143.508.019,20$
		213.553,60 (13 Behandlungstage)	$213.553,60 \times 192 = 41.002.291,20$ $213.553,60 \times 336 = 71.754.009,60$
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
nicht zutreffend ^c			
<p>a: Zielpopulation (Anzahl der Patienten in der GKV): es wird mit den Angaben der mittleren Spanne (192 bis 336 HAE-Erkrankte) gerechnet.</p> <p>b: Für eine Therapie mit Lanadelumab fallen keine zusätzlichen GKV-Kosten an.</p> <p>c: 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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen wird auf die Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 Bezug genommen. Die geschätzte Anzahl von der GKV zu versorgenden Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, wurde im Abschnitt 3.2.4 mit 192 bis 336 HAE-Erkrankten (Spanne: 137 bis 433 HAE-Erkrankte) berechnet.

Neben Lanadelumab stehen zurzeit noch andere Medikamente zur Prophylaxe von HAE-Attacken zur Verfügung. Deshalb ist davon auszugehen, dass die Anzahl an behandelten Patienten mit Lanadelumab im Versorgungsalltag wesentlich kleiner ist. Aufgrund der positiven Eigenschaften von Lanadelumab und der Vielzahl nicht diagnostizierter Patienten ist der genaue Versorgungsanteil jedoch schwer vorauszusagen.

Patienten mit Kontraindikationen

Basierend auf der Fachinformation für Lanadelumab (1) sind Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen seiner sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der Kontraindikation vor, weshalb eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation aufgrund dieser Angabe nicht vorgenommen werden kann.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Lanadelumab liegen nicht vor. Daher wurden die Abbruchdaten der HELP-Studie als Annäherung verwendet. In der Studie haben sechs von 41 Patienten im Placebo-Arm und sechs von 84 Patienten im Lanadelumab-Arm die Studie nicht abgeschlossen (3). Da eine Übertragung dieser Daten auf den realen Versorgungsalltag zur Abschätzung der Therapieabbrüche nicht möglich ist, werden diese Daten nicht weiter berücksichtigt.

Patientenpräferenz

Die HELP-Studie konnte eine sehr hohe Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil von Lanadelumab zeigen (siehe Modul 4). Zudem kann Lanadelumab von den Patienten zu Hause angewendet werden und subkutan injiziert werden. In einer Expertenbefragung wurde bestätigt, dass die subkutane Applikation einen relevanten Unterschied für die Patienten darstelle, da viele Patienten Probleme mit einer intravenösen Gabe hätten. Zudem sei Lanadelumab auch für Patienten geeignet, die Schwierigkeiten bei der intravenösen Verabreichung haben, z. B. aufgrund „schlechter“ Venen oder Angst vor Spritzen, oder eine Langzeitprophylaxe bisher aufgrund der häufigen intravenösen Verabreichungen abgelehnt haben (4). Die subkutane Verabreichung bietet einen klaren Vorteil gegenüber Cinryze[®], welches, nach einer relativ aufwendigen Rekonstitution, intravenös injiziert wird. Zudem ist das Dosierungsintervall bei Lanadelumab (alle zwei bis vier Wochen) im Vergleich zu Cinryze[®] (alle drei bis vier Tage) deutlich länger. Es kann somit von einer Präferenz der Patienten für Lanadelumab ausgegangen werden.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Da es sich bei einer Therapie mit Lanadelumab um eine Prophylaxe-Therapie handelt, wird davon ausgegangen, dass die Therapie ambulant erfolgt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Therapiekosten wurden für alle Patienten berechnet, die mit Lanadelumab behandelt werden könnten. Da jedoch aufgrund der Verfügbarkeit weiterer Therapien davon auszugehen ist, dass nur ein Teil dieser Patienten tatsächlich mit Lanadelumab behandelt wird, sind die im Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten der GKV wesentlich höher als in der Versorgungsrealität zu erwarten. Da keine Angaben zur Anzahl von Patienten mit Kontraindikation, Therapieabbrüchen/-wechsel oder Patientenpräferenzen gemacht werden können, können keine genauen Angaben über Abweichungen zu denen in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten gemacht werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu den Dosierungsschemata in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 basieren auf den Informationen aus der Fachinformationen von Lanadelumab (1). Die Verbrauchsangaben wurden aus den Angaben der Fachinformation berechnet (1).

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 sind die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation und die Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe online (2). Gesetzlich geforderte Rabatte wurden berücksichtigt.

Annahmen zur Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils für Lanadelumab in der Zielindikation beruhen auf Informationen aus der Fachinformation, dem Studienbericht der HELP-Studie sowie Ergebnissen einer Expertenbefragung (1, 3, 4).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung [Stand: November 2018]. 2018.
2. Lauer-Fischer. WEBAPO® InfoSystem LAUER-Steuer-Kompetenz Online. 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 21.01.2019]; Abrufbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
3. Dyax Corp. Clinical Study Report: DX-2930-03 (14.09.2017) - 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). 2017.
4. Xcenda GmbH. Qualitative Research with German Clinical Experts on the Treatment of Attacks in Hereditary Angioedema (HAE) in the German Health Care Setting. 2018.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen sind der Fachinformation des Arzneimittels (Stand: November 2018) entnommen (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fachinformation von Lanadelumab weist keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik auf.

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.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Lanadelumab hat eine Haltbarkeit von zwei Jahren.

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für einen Zeitraum von zwei Stunden bei 25 °C sowie für einen Zeitraum von acht Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, durch die Herstellungsmethode werden die Risiken einer mikrobiellen Kontamination ausgeschlossen. Sollte es nicht umgehend verwendet werden, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zum Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders. Lanadelumab sollte innerhalb von zwei Stunden nach Vorbereitung der Applikationsspritze angewendet werden. Wenn die Anwendung nicht unmittelbar nach der Vorbereitung erfolgt, kann die Spritze im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) lichtgeschützt aufbewahrt und innerhalb von acht Stunden angewendet werden.

Lanadelumab muss im Kühlschrank gelagert werden (2 °C bis 8 °C) und darf nicht eingefroren werden. Die Durchstechflasche muss im Umkarton aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Jede Durchstechflasche Lanadelumab ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen. Durchstechflaschen können für eine einmalige Zeitdauer von 14 Tagen unterhalb von 25 °C aufbewahrt werden, jedoch nicht über das Verfalldatum hinaus. Bewahren Sie Lanadelumab nach der Aufbewahrung bei Raumtemperatur nicht wieder im Kühlschrank auf.

Die Durchstechflasche mit nicht verbrauchtem Inhalt entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Alle Kanülen und Spritzen sind in einem durchstichsicheren Behälter für spitze Gegenstände zu entsorgen.

Anforderungen 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.

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

Lanadelumab ist ausschließlich zur subkutanen Anwendung vorgesehen. Jede Durchstechflasche ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Die Injektion ist auf die empfohlenen Injektionsstellen zu beschränken: das Abdomen, die Oberschenkel und die äußeren Oberarme. Es wird empfohlen, die Injektionsstellen turnusmäßig zu wechseln.

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.

Vor der Anwendung ist das Aussehen jeder Durchstechflasche visuell zu überprüfen. Die Lösung sollte klar oder leicht gelb sein. Lösungen, die verfärbt sind oder Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden. Kräftiges Schütteln sollte vermieden werden.

Gegenanzeigen

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

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Um die Rückverfolgbarkeit von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln zu verbessern, sind der Name und die Chargennummer des angewendeten Arzneimittels sorgfältig zu dokumentieren.

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Im Falle einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Lanadelumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

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

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lanadelumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Lanadelumab während der Schwangerschaft vermieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Lanadelumab in die Muttermilch übergeht. Humane IgG gehen bekanntermaßen während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch über, welche kurz danach auf geringe Konzentrationen absinken; während dieses kurzen Zeitraums kann ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden. Anschließend könnte Lanadelumab während der Stillzeit angewendet werden, wenn eine klinische Notwendigkeit dazu besteht. Die Wirkung von Lanadelumab auf die Fertilität wurde beim Menschen nicht untersucht. Bei Java-Affen hatte Lanadelumab keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität.

Lanadelumab kann die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) aufgrund einer Wechselwirkung von Lanadelumab mit dem aPTT-Assay erhöhen. Die im aPTT-Labortest verwendeten Reagenzien initiieren durch die Aktivierung von Plasmakallikrein im Kontaktsystem die intrinsische Gerinnung. Lanadelumab kann die aPTT in diesem Assay erhöhen. Keine der aPTT-Erhöhungen bei mit Lanadelumab behandelten Patienten war mit anomalen unerwünschten Blutungsereignissen assoziiert. Zwischen den Behandlungsgruppen bestanden keine Unterschiede im Hinblick auf die International Normalized Ratio.

Lanadelumab hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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.

Wie erwartet führt die gleichzeitige Anwendung der Bedarfsmedikation C1-Esterase-Inhibitor, basierend auf dem Wirkmechanismus von Lanadelumab und C1-Esterase-Inhibitor, zu einer additiven Wirkung auf die Lanadelumab-cHMWK-Reaktion.

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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Annex IIB des EPAR verweist auf Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung), siehe Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokuments.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anmerkung: Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die im Template oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR und dort ist Folgendes aufgeführt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Abschnitt V (risk minimisation measures, including evaluation of the effectiveness of risk minimisation activities) des Risk-Management-Plans (RMP) sind in Tabelle V-1 die empfohlenen risikominimierenden Maßnahmen zusammengefasst (2). In Tabelle 3-23 sind diese Ergebnisse dargestellt. Für die durch die Behandlung entstehenden Risiken werden ausschließlich routinemäßige risikominimierende Maßnahmen empfohlen, so dass keine weiteren zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen definiert wurden. Die routinemäßigen risikominimierenden Maßnahmen werden detailliert in der Fachinformation (1) und dem EPAR inklusive der vorliegenden Annexe des Arzneimittels (3) beschrieben.

Tabelle 3-23: EU-Risk-Management-Plan – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
Hypersensitivität	<p>Das Risiko ist in der Fachinformation von Lanadelumab (Takhzyro®) beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen <ul style="list-style-type: none"> ○ Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <ul style="list-style-type: none"> ○ Überempfindlichkeitsreaktionen: Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Im Falle einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Lanadelumab abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. • Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ○ Die am häufigsten (52,4 %) im Zusammenhang mit Lanadelumab beobachteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (Injection Site Reactions, ISR), einschließlich Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle und blaue Flecken an der Injektionsstelle. Von diesen ISR waren 97 % leicht, und 90 % klangen innerhalb von einem Tag nach Beginn ab, wobei die mediane Dauer sechs Minuten betrug. 	keine

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (leichter und mittelschwerer Pruritus, Beschwerden und Kribbeln auf der Zunge) beobachtet (1,2 %), siehe Abschnitt 4.4. <p>Zusätzlich ist das Risiko auch in Abschnitt 2 und Abschnitt 4 der Patienteninformation beschrieben.</p> <p>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten, in denen spezifische klinische Maßnahmen zur Abwehr des Risikos empfohlen werden:</p> <p>Empfehlungen zum Management einer Hypersensitivität sind Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu entnehmen.</p> <p>Die Abschnitte 2 und 4 der Patienteninformation beschreiben, wie frühe Anzeichen und Symptome einer Hypersensitivität erkannt werden können.</p>	
Immunogenität	<p>Das Risiko ist in der Fachinformation von Lanadelumab (Takhzyro®) beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.8: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Behandlung mit Lanadelumab wurde mit der Bildung behandlungsbedingter Anti-Drug-Antikörper (Anti-Drug Antibodies, ADA) bei 11,9 % (10/84) der Studienteilnehmer in Verbindung gebracht. Alle Antikörpertiter waren niedrig. Die ADA-Reaktion war bei 20 % (2/10) der ADA-positiven Studienteilnehmer vorübergehend. 2,4 % (2/84) der mit Lanadelumab behandelten Studienteilnehmer wurden positiv auf neutralisierende Antikörper getestet. ○ Die Entwicklung von ADA gegen Lanadelumab, einschließlich neutralisierender Antikörper, schien die pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Profile bzw. das klinische Ansprechen nicht negativ zu beeinflussen. 	keine
Lebertoxizität	<p>Das Risiko ist in der Fachinformation von Lanadelumab (Takhzyro®) beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.8: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tabelle 1: Im Zusammenhang mit Lanadelumab berichtete Nebenwirkungen <p>Untersuchungen: Häufiges Auftreten von erhöhter Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase</p>	keine
Langzeitsicherheit bei pädiatrischen Patienten	<p>Das Risiko ist in der Fachinformation von Lanadelumab (Takhzyro®) beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2: Kinder und Jugendliche <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lanadelumab bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. 	keine

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.8: Kinder und Jugendliche <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Sicherheit von Lanadelumab (Takhzyro®) wurde an einer Untergruppe von 23 Studienteilnehmern im Alter von 12 bis < 18 Jahren untersucht. Die Ergebnisse der Analyse der Untergruppe stimmten mit den Gesamtstudienresultaten für alle Studienteilnehmer überein. • Abschnitt 5.1: Kinder und Jugendliche: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die EMA hat für Lanadelumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Vorbeugung von Attacken des hereditären Angioödems gewährt. <p>Zudem ist das Risiko in Abschnitt 6 der Packungsbeschriftung und Abschnitt 2 der Patienteninformation beschrieben.</p> <p>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten, in denen spezifische klinische Maßnahmen zur Abwehr des Risikos empfohlen werden:</p> <p>Vorsicht bei der Verwendung von Lanadelumab bei Kindern und Jugendlichen, da nur begrenzte Informationen vorliegen.</p>	
Langzeitsicherheit bei Erwachsenen	<p>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten, in denen spezifische klinische Maßnahmen zur Abwehr des Risikos empfohlen werden:</p> <p>Es wurden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen. Zusätzliche Informationen sind nach Beendigung der HELP-Extension Studie (DX-2930-04) verfügbar.</p>	keine
Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Das Risiko ist in der Fachinformation von Lanadelumab (Takhzyro®) beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwangerschaft: Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lanadelumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Lanadelumab während der Schwangerschaft vermieden werden. ○ Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Lanadelumab in die Muttermilch übergeht. Humane IgG gehen bekanntermaßen während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch über, welche kurz danach auf geringe Konzentrationen absinken; während dieses kurzen 	keine

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	<p>Zeitraums kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Anschließend könnte Lanadelumab während der Stillzeit angewendet werden, wenn eine klinische Notwendigkeit dazu besteht.</p> <p>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten, in denen spezifische klinische Maßnahmen zur Abwehr des Risikos empfohlen werden:</p> <p>Vorsicht bei der Verwendung von Lanadelumab während der Schwangerschaft und Stillzeit, da nur begrenzte Informationen vorliegen.</p>	
<p>Quelle: EU Risk-Management-Plan (2), Fachinformation (1) und EPAR inklusive der vorliegenden Annexe des Arzneimittels (3).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquelle für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuelle Fachinformation von Lanadelumab (Takhzyro[®]) (1), der EU-Risk-Management-Plan (2) und der EPAR inklusive der vorliegenden Annexe (3) abgelegt.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung [Stand: November 2018]. 2018.
2. Shire. Takhzyro EU Risk Management Plan, Version 1.5 [Stand: 16.10.2018]. 2018.
3. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) Takhzyro. 2018.