

IQWiG-Berichte – Nr. 759

Lanadelumab (hereditäres Angioödem) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G19-04
Version: 1.0
Stand: 18.04.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Lanadelumab (hereditäres Angioödem) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

31.01.2019

Interne Auftragsnummer:

G19-04

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Stefan Kobza
- Sonja Schiller
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Lanadelumab, Angioödem – Hereditäres, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Lanadelumab, Angioedemas – Hereditary, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	7
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	8
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	8
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	9
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	9
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	9
4.4 Kosten der Therapie für die GKV.....	9
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
5 Literatur	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GHAER	Greek Hereditary Angioedema Registry
HAE	hereditäres Angioödem
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
WAO	World Allergy Organization

1 Hintergrund

Lanadelumab ist ein Arzneimittel zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren. Lanadelumab ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ Nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

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

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das HAE stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht – abgeleitet aus Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiete) der Fachinformation von Lanadelumab [2] – aus Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die für eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE **infrage kommen**. Dies entspricht weitgehend der Charakterisierung durch den pU, wobei er die Zielpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten einschränkt, für die eine solche Prophylaxe **indiziert ist**. Die zugehörige vom pU vorgenommene Einschränkung wird in Abschnitt 3.1.2 (Schritt 4) beschrieben und kommentiert.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

Schritt 1) Bevölkerungsstand Deutschlands

Der pU zieht die vom Statistischen Bundesamt geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 30.06.2018 [3] heran.

Schritt 2) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland

Untere Grenze

Aus den Jahren 2000 bis 2018 nennt der pU Quellen mit Angaben zu geschätzten Prävalenzraten von HAE in mehreren Ländern [4-11], wobei laut pU keine Daten aus Deutschland zur Verfügung stehen.

Zur Berechnung der unteren Grenze einer Spanne zieht der pU die niedrigste Prävalenzrate (geschätzt für Griechenland: 1,07:100 000) [4] heran und multipliziert sie mit der Anzahl der in Deutschland lebenden Personen aus Schritt 1.

Die Prävalenzrate 1,07:100 000 basiert auf Ergebnissen des Greek Hereditary Angioedema Registry (GHAER). Zur Registrierung von Patientinnen und Patienten mit HAE wurden für dieses Register Allergologinnen, Allergologen und alle allergologischen Krankenhausabteilungen Griechenlands kontaktiert und um entsprechende Fallmeldungen gebeten sowie auf allergiebezogenen wissenschaftlichen Veranstaltungen Broschüren verteilt und Präsentationen

vorgestellt. Zwischen Juli 2010 und Juni 2013 wurden in dieses Register 116 Patientinnen und Patienten mit HAE aufgenommen [5].

Obere Grenze

Der pU zieht als obere Grenze eine Anzahl von 1600 an HAE erkrankten Patientinnen und Patienten in Deutschland heran. Als Quelle gibt er eine Expertenbefragung an, die im Rahmen der Zulassung von Lanadelumab für den Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Prozess durchgeführt wurde [12].

Schritt 3) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HAE in der GKV

Der pU multipliziert die Spanne aus Schritt 2 mit dem GKV-Anteil, den der pU als Quotient aus der Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2017 [13] und der geschätzten Anzahl der in Deutschland lebenden Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 30.06.2018 [3] bildet.

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

Der pU multipliziert die untere bzw. obere Grenze aus Schritt 3 mit einem Anteil von 20 % bzw. 35 % an Patientinnen und Patienten, die aus seiner Sicht für eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE mit Lanadelumab infrage kommen. Als Quelle für diese Anteilswerte gibt der pU die von ihm bereits für Schritt 2 herangezogene Expertenbefragung an [12].

Schritt 5) Anzahl der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in der GKV, die für eine routinemäßige Prophylaxe mit Lanadelumab von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommen

Der pU multipliziert die untere und die obere Grenze aus Schritt 4 mit dem Anteil an Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren. Dieser Anteil basiert auf Angaben zum Bevölkerungsstand vom 31.12.2015 [14]. Für dieses Datum gibt der pU eine Anzahl von 73 539 900 Personen ab 12 Jahren in Deutschland an. Deren Anteil an der Gesamtbevölkerung entspreche 88,7 %.

Das Vorgehen des pU ist in Tabelle 1 zusammengefasst. Darin ist zusätzlich seine rechnerische Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dargestellt.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Anzahl Personen)
1	geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden Personen ^a	82 887 000
2	von Schritt 1 diejenigen mit HAE: untere Grenze: $82\,887\,000 * (1,07 / 100\,000)^b = 887$ obere Grenze: 1600 ^c	887–1600
3	von Schritt 2 diejenigen in der GKV: untere Grenze: $887 * 0,871^d = 773$ obere Grenze: $1600 * 0,871^d = 1394$	773–1394
4	von Schritt 3 diejenigen, die für eine routinemäßige Prophylaxe mit Lanadelumab von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommen: untere Grenze: $773 * 0,2^e = 155$ obere Grenze: $1394 * 0,35^e = 488$	155–488
5	von Schritt 4 diejenigen ab 12 Jahren: untere Grenze: $155 * 0,887^e = 137$ obere Grenze: $488 * 0,887^e = 433$	137–433

a: vom Statistischen Bundesamt fortgeschriebener Bevölkerungsstand zum 30.06.2018 [3]
b: für Griechenland geschätzte HAE-Prävalenzrate [4,5]
c: aus Expertenbefragung [12]
d: Quotient aus der Anzahl der im Jahr 2017 GKV-Versicherten [13] und der geschätzten Anzahl der in Deutschland lebenden Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 30.06.2018 [3]
e: vom pU angegebener Anteil der Personen ab 12 Jahren an der Gesamtbevölkerung Deutschlands:
73 539 900 / 82 887 000
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Jedoch bestehen methodische Mängel, die einerseits aufgrund der vom pU verwendeten Quellen in Schritt 2 zu Unsicherheiten führen und zusätzlich in Schritt 4 zu einer Unterschätzung führen können. Die maßgeblichen Gründe dafür werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 2)

Unsicherheit zur unteren Grenze: unklare Übertragbarkeit der vom pU herangezogenen Prävalenzrate auf den deutschen Versorgungskontext

Es ist unklar, inwieweit die für Griechenland geschätzte HAE-Prävalenzrate 1,07:100 000 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Es ist nicht auszuschließen, dass die wahre Prävalenzrate in Deutschland maßgeblich von der vom pU herangezogenen Prävalenzrate abweicht. Daher ist diese Prävalenzrate für Deutschland mit Unsicherheit behaftet.

Unsicherheit zur oberen Grenze: Expertenmeinung ohne Begründung

Der pU gibt für die obere Grenze von 1600 Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland an, dass sie im Rahmen einer Expertenbefragung [12] ermittelt wurde. Da keine Begründung für diese geschätzte Anzahl vorliegt, ist sie mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 4)

Potenzielle Unterschätzung: Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit aktueller Langzeitprophylaxe

Für die Spanne von 20 % bis 35 % der Patientinnen und Patienten, die laut pU für eine routinemäßige Prophylaxe mit Lanadelumab infrage kommen, gibt der pU Ergebnisse einer Expertenbefragung [12] als Quelle an. Der Quelle ist jedoch abweichend zu entnehmen, dass sich diese Spanne auf Patientinnen und Patienten bezieht, die aktuell mit einer Langzeitprophylaxe behandelt werden. Dadurch werden diejenigen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die zwar aktuell keine Langzeitprophylaxe erhalten, jedoch für eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommen und somit zur Zielpopulation gehören. Insgesamt kann der Anteil der Patientinnen und Patienten, die für eine solche Prophylaxe infrage kommen, somit höher liegen als die vom pU veranschlagte Spanne von 20 % bis 35 %.

Es ist zu beachten, dass für die Anteilsschätzungen aller 5 Expertinnen und / oder Experten, die an der Lanadelumab-Zulassungsstudie HELP (DX-2930-03) [15] und / oder der Extensionsstudie (DX-2930-04) [16] beteiligt waren, keine Begründungen vorliegen. Darüber hinaus gab 1 Expertin oder Experte an, alle Patientinnen und Patienten seien grundsätzlich für eine prophylaktische Therapie geeignet. Auch ist zu beachten, dass für Patientinnen und Patienten ohne aktuelle Indikation innerhalb von 1 Jahr die Indikation einer Langzeitprophylaxe entstehen kann: In der internationalen Leitlinie der World Allergy Organization (WAO) / European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) (2018) [17] wird empfohlen, dass alle Patientinnen und Patienten mindestens 1-mal pro Jahr für eine Langzeitprophylaxe bewertet werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU rechnet mit einer gleichbleibenden Prävalenz- und Inzidenzrate zwischen den Jahren 2019 und 2024.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt 13 bis 26 Behandlungstage pro Patientin oder Patient pro Jahr an. Dies ist plausibel, da laut Fachinformation die Injektion alle 2 oder alle 4 Wochen erfolgt und keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [2].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [2].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Lanadelumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2019, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass in der Fachinformation [2] keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen vorliegen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 213 553,60 € bis 427 107,20 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Mit Bezug auf die vom pU geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation ist laut pU davon auszugehen, dass die Anzahl an mit Lanadelumab behandelten Patientinnen und Patienten im Versorgungsalltag wesentlich kleiner ist. Dies begründet er damit, dass weitere Medikamente zur Prophylaxe von HAE-Attacken zur Verfügung stehen. Über die Häufigkeit von Kontraindikationen und Therapieabbrüchen liegen laut pU keine Daten vor. Es könne von einer Präferenz der Patientinnen und Patienten für Lanadelumab ausgegangen werden. Der pU geht davon aus, dass die Therapie ambulant erfolgt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Es bestehen jedoch methodische Mängel, die zu Unsicherheiten und einer möglichen Unterschätzung führen.

Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Lanadelumab wird bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

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

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Lanadelumab	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die für eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommen	137–433	Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Es bestehen jedoch methodische Mängel, die zu Unsicherheiten und einer möglichen Unterschätzung führen.
a: Angaben des pU zu denjenigen Patientinnen und Patienten, für die aus seiner Sicht eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE indiziert ist GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Lanadelumab	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die für eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommen	213 553,60–427 107,20	Die Spanne ist plausibel.
a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Shire. TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 20.02.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 30.06.2018 [Zugriff: 21.01.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
4. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 73.
5. 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(4): 326-332.
6. 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.
7. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000; 20(6): 477-485.
8. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol* 2009; 161(5): 1153-1158.
9. Nordenfelt P, Dawson S, Wahlgren CF, Lindfors A, Mallbris L, Björkander J. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35(2): 185-190.
10. 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 J Rare Dis* 2015; 10: 11.
11. Nordenfelt P, Nilsson M, Björkander J, Mallbris L, Lindfors A, Wahlgren CF. Hereditary angioedema in Swedish adults: report from the national cohort. *Acta Derm Venereol* 2016; 96(4): 540-545.
12. Xcenda. Qualitative research with German clinical experts on the treatment of attacks in hereditary angioedema (HAE) in the German health care setting. 2018.

13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2018 [Zugriff: 21.01.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni2018.pdf.
14. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit, Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 19.07.2017 [Zugriff: 21.01.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130157004.pdf?__blob=publicationFile.
15. Shire. Efficacy and safety study of DX-2930 to prevent acute angioedema attacks in patients with type I and type II HAE: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.04.2018 [Zugriff: 21.01.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02586805?cond=HAE+HELP&rank=2>.
16. Shire. Long-term safety and efficacy study of DX-2930 (SHP643) to prevent acute angioedema attacks in patients with type I and type II HAE: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.05.2018 [Zugriff: 07.03.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02741596>.
17. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün 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): 1575-1596.