

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lanadelumab (Takhzyro[®])

Takeda GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Nutzendimension Morbidität	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL).....	16
Tabelle 1-9: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Sicherheit.....	17
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AE-QoL	Angioedema Quality of Life Questionnaire
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
DACH	Deutschland, Österreich und die Schweiz
EG	Europäische Gemeinschaft
engl.	englisch
EQ-5D VAS	European Quality of Life-5 Dimension-5 Level Version visuelle Analogskala
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HAE	Hereditary Angioedema (hereditäres Angioödem)
Halbs.	Halbsatz
HMWK	High Molecular Weight Kininogen (hochmolekulares Kininogen)
HR	Hazard Ratio
I.E.	Internationale Einheiten
IgG	Immunglobulin G
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LS Mean Differenz	Least Square Mean Differenz
mg	Milligramm
n. b.	nicht berechenbar
Nr.	Nummer
OD	Orphan Drug (Arzneimittel für seltene Leiden)
OR	Odds Ratio
PATCH	PATient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro® vs.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
	Cinryze® based on CHANGE and HELP studies
q2w	alle zwei Wochen
q4w	alle vier Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
U.S.	United States (Vereinigte Staaten)
vs.	versus
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda GmbH
Anschrift:	Byk-Gulden-Straße 2 78467 Konstanz
Zuständige Kontaktperson:	Julia Knierim Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co KG Jägerstr. 27 10117 Berlin Postanschrift: Friedrichstraße 149 10117 Berlin Tel.: +49 30 2065 82397 Email-Adresse: julia.knierim@takeda.com

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lanadelumab
Handelsname:	Takhzyro®
ATC-Code:	B06AC05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42806
Pharmazentralnummer (PZN)	1 Fertigspritze mit 300 mg Injektionslösung: 1 6736298
	3 Fertigspritzen mit 300 mg Injektionslösung: 1 6736312
	6 Fertigspritzen mit 300 mg Injektionslösung: 1 6736329
ICD-10-GM-Code	D84.1
Alpha-ID	125090

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	Langzeitprophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

Für die Patienten im Anwendungsgebiet von Lanadelumab wird in den Leitlinien eine Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH empfohlen. Im Rahmen eines Beratungsgesprächs nach §8 AM-NutzenV (2017-B-279) hat der G-BA eine Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

In Deutschland sind zwei Arzneimittel mit dem Wirkstoff C1-INH im Vertrieb, die zur HAE-Langzeitprophylaxe zugelassen sind, Cinryze 500 I.E.[®] und Berinert 2000/3000[®]. Aufgrund der verschiedenen Wirkstärken sowie aufgrund unterschiedlicher Dosierung und Applikationsart als intravenöse bzw. subkutane Injektion, sind die beiden Fertigarzneimittel Cinryze 500 I.E.[®] und Berinert 2000/3000[®] hinsichtlich Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße nicht vergleichbar und folglich auch nicht gegeneinander austauschbar.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Primäre Datenquelle für die Bewertung des Zusatznutzens ist die PATCH-Studie („PATient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro® vs. Cinryze® based on CHANGE and HELP studies“). Die PATCH Studie wurde zum Zwecke dieser Nutzenbewertung durchgeführt und vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab mit der von C1-INH unter Adjustierung für zuvor systematisch identifizierte Confounder, basierend auf patientenindividuellen Daten aus den klinischen Studien HELP und HELP-OLE (Lanadelumab) sowie CHANGE-3 (C1-INH). Die Planung und Durchführung erfolgte unter Berücksichtigung der methodischen Ausführungen des IQWiG Rapid Report A19-43. Es wurden 231 weibliche und männliche Patienten ab 12 Jahren mit HAE Typ I oder II eingeschlossen, von denen 111 Patienten 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen (q2w) und 120 Patienten 1.000 I.E. alle 3-7 Tage jeweils über eine Behandlungsdauer von bis zu 182 Tagen erhielten. Eine Sensitivitätsanalyse wurde unter Einbezug von 42 Patienten in der C1-INH-Gruppe durchgeführt, die ≥ 7 Dosen in den ersten 28 Tagen erhielten. Es wurden die patientenrelevanten Endpunkte Anzahl HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken, Attackenfreiheit und Sicherheit während der 182-tägigen Behandlungsperiode ausgewertet.

Die prospektive Real-life Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al, 2020) wird als weitere nicht-randomisierte vergleichende Studie herangezogen. Sie hatte die Beurteilung des Einflusses einer Lanadelumab-Therapie auf die Symptomkontrolle und die gesundheitsbezogene Lebensqualität erwachsener HAE-Patienten unter realen Versorgungsbedingungen zum Ziel. Es wurden 12 Patienten mit HAE Typ I oder II eingeschlossen, deren Erkrankung unter Bedarfsmedikation (C1-INH oder Icatibant) und/oder C1-INH-Langzeitprophylaxe unzureichend kontrolliert war. Für dieses Dossier wurde der intraindividuelle Krankheitsverlauf von 3 Patienten ausgewertet, die für ≥ 6 Monate eine C1-INH-Prophylaxe mit 1.000 I.E. 2x/Woche erhalten hatten vor Umstellung auf eine Prophylaxe mit Lanadelumab 300 mg q2w für ≥ 6 Monate. Es wurden die Endpunkte Anzahl HAE-Attacken und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem AE-QoL ausgewertet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Darüber hinaus wird eine *post-hoc* Auswertung der RCT HELP vorgelegt. Diese umfasst HELP-Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe im prä-interventionellen Versorgungskontext, die in der RCT HELP auf Lanadelumab 300 mg q2w oder q4w randomisiert wurden. In der Dosisgruppe Lanadelumab 300 mg q2w (N=14 Patienten) erfolgte die Langzeitprophylaxe mit C1-INH 500-2.000 I.E. C1-INH in Frequenzen von 3x/Woche – alle 6 Tage. In der Dosisgruppe Lanadelumab 300 mg q4w (N=19) erhielten die Patienten vorher C1-INH 500-6.000 I.E. in Frequenzen von 3x/Woche – alle 5 Tage. Nach Randomisierung erhielten die Patienten Lanadelumab 300 mg q2w bzw. q4w über einen Zeitraum von 26 Wochen. Es wurden die historischen Attackenraten -3 bzw. -12 Monate vor HELP-Studieneinschluss unter C1-INH-Prophylaxe mit den nach Randomisierung beobachteten HAE-Attacken unter Lanadelumab 300 mg q2w bzw. q4w gegenübergestellt und statistisch ausgewertet.

Tabelle 1-7 bis Tabelle 1-9 fassen die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien in Gegenüberstellung zur placebokontrollierten Studie HELP zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Nutzendimension Morbidität

Endpunkt	Effektmaß	PATCH	PATCH Sensitivitätsanalyse	Hahn et Al, 2020	HELP (DX-2903-03) ^b <i>post-hoc Analyse</i>		HELP (DX-2903-03)		
Vergleich		Lanadelumab vs. C1-INH						Lanadelumab vs. Placebo	
Lanadelumab Dosierung		Lanadelumab 300 mg q2wks		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
Morbidität: Anzahl HAE-Attacken									
Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken	Rate Ratio (95 %-KI)	0,486 (0,253; 0,932)	0,281 (0,113; 0,699)	0,18 (0,079; 0,417)	12 Mon. C1- INH: 0,257 (0,118; 0,559) <0,001	12 Mon. C1- INH: 0,234 (0,152; 0,360) <0,001	0,131 (0,072; 0,238) <0,001	0,267 (0,176; 0,405) <0,001	
	p-Wert	0,030	0,006	<0,001	3 Mon. C1-INH: 0,146 (0,068; 0,313) <0,001	3 Mon. C1- INH: 0,227 (0,157; 0,329) <0,001			
Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern	Rate Ratio (95 %-KI)	0,366 (0,185; 0,727)	0,204 (0,078; 0,531)	-	-	-	0,127 (0,065; 0,248) <0,001	0,258 (0,163; 0,410) <0,001	
Moderate bis schwere Prüfarzt- bestätigte HAE- Attacken	Rate Ratio (95 %-KI)	-	-	0 (n.b.) <0,001	-	-	0,166 (0,084; 0,329) <0,001	0,267 (0,157; 0,455) <0,001	
Prüfarzt-bestätigte laryngeale HAE- Attacken	Rate Ratio (95 %-KI)	0,200 (0,044; 0,915)	0,312 (0,047; 2,060)	-	-	-	0,405 (0,072; 2,269)	0,184 (0,019; 1,834)	
	p-Wert	0,038	0,227				0,304	0,149	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt		PATCH	PATCH Sensitivitätsanalyse	Hahn et Al, 2020	HELP (DX-2903-03) ^b <i>post-hoc Analyse</i>		HELP (DX-2903-03)		
Vergleich	Effektmaß	Lanadelumab vs. C1-INH						Lanadelumab vs. Placebo	
Lanadelumab Dosierung		Lanadelumab 300 mg q2wks		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
Patientenberichte HAE-Attacken	Rate Ratio (95 %-KI)	-	-	-	12 Monate C1- INH: 0,266 (0,125; 0,565) <0,001	12 Monate C1-INH: 0,241 (0,155; 0,374) <0,001	0,133 (0,073; 0,240) <0,001	0,270 (0,179; 0,408) <0,001	
	p-Wert				3 Monate C1- INH: 0,151 (0,072; 0,319) <0,001	3 Monate C1- INH: 0,234 (0,161; 0,341) <0,001			
Morbidität: Reduktion von HAE-Attacken									
≥ 50 % Reduktion der HAE-Attacken	OR (95 %-KI) p-Wert	8,601 (0,297; 249,278) 0,210	n.b. ^a	-	-	-	116,11 (6,578; 2049,7) <0,001	124,56 (7,068; 2195,1) <0,001	
≥ 90 % Reduktion der HAE-Attacken	OR (95 %-KI) p-Wert	7,188 (0,919; 56,239) 0,060	622,33 (8,88; 43.572,95) 0,003	-	-	-	39,00 (7,635; 119,21) <0,001	24,000 (4,853; 118,68) <0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektmaß	PATCH	PATCH Sensitivitätsanalyse	Hahn et Al, 2020	HELP (DX-2903-03) ^b <i>post-hoc Analyse</i>		HELP (DX-2903-03)		
Vergleich		Lanadelumab vs. C1-INH						Lanadelumab vs. Placebo	
Lanadelumab Dosierung		Lanadelumab 300 mg q2wks		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
Morbidität: HAE-Attackenfreiheit (Patienten ohne HAE-Attacken in der Behandlungsphase)									
Prüfarzt-bestätigte HAE- Attackenfreiheit	OR (95 %-KI) p-Wert	5,351 (0,702; 40,789) 0,106	237,15 (3,67; 15.339,56) 0,010	-	-	-	32,00 (3,824; 267,81) <0,001	18,000 (2,129; 152,16) 0,001	
<p>a: Fehlende Werte zeigen Non-Konvergenz an.</p> <p>b: Im Rahmen der <i>post-hoc</i> Auswertung der HELP-Studie wurden für alle Analysen die dokumentierten historischen HAE-Attackenraten aus dem Zeitraum 12 bzw. 3 Monate vor Studieneinschluss herangezogen, unabhängig da von, ob diese durch einen Prüfarzt bestätigt oder auf Basis der Patiententagebücher erhoben wurden. Die Endpunkt-Bezeichnung Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken bzw. Patienten-berichtete HAE-Attacken bezieht sich auf die unter Lanadelumab-Behandlung erfolgte Endpunkterhebung im Rahmen des doppelt verblindeten randomisierten Zulassungsstudie HELP.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>									

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL)

Endpunkt	Effektmaß	Hahn et Al, 2020	HELP (DX-2903-03)	
Vergleich		Lanadelumab vs. C1-INH	Lanadelumab vs. Placebo	
Lanadelumab Dosierung		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: „Angioedema Quality of Life“ (AE-QoL)				
AE-QoL Gesamt	Cohen's d (95 %-KI)	2,67 (0,47; 4,87)		
	Hedges'g (95 %-KI)		-0,88 (-1,39; -0,37)	-0,67 (-1,16; -0,18)
AE-QoL Funktion	Cohen's d (95 %-KI)	4,58 (1,53; 7,62)		
	Hedges'g (95 %-KI)		-1,34 (-1,87; -0,80)	-0,82 (-1,32; -0,33)
AE-QoL Fatigue/Stimmung	Cohen's d (95 %-KI)	1,76 (-0,21; 3,65)		
	Hedges'g (95 %-KI)		-0,60 (-1,10; -0,10)	-0,51 (-1,00; -0,03)
AE-QoL Angst/Scham	Cohen's d (95 %-KI)	1,65 (-0,20; 3,50)		
	Hedges'g (95 %-KI)		-0,36 (-0,85; 0,13)	-0,30 (-0,78; 0,18)
AE-QoL Ernährung	Cohen's d (95 %-KI)	1,15 (-0,57; 2,88)		
	Hedges'g (95 %-KI)		-0,82 (-1,33; -0,32)	-0,61 (-1,10; -0,12)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit:

Tabelle 1-9: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Sicherheit

Studienarm	N	n (%)	HR (vs. C1-INH) 95 %-KI ^a	p-Wert ^b
PATCH				
Patienten mit ≥ 1 UE				
C1-INH	120	83 (69,2)-		-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	101 (91,0)	2,059 (1,534; 2,763)	< 0,001
Patienten mit ≥ 1 SUE				
C1-INH	120	14 (11,7)		-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	3 (2,7)	0,212 (0,061; 0,739)	0,015
Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Studienabbruch führte^c				
C1-INH	120	0 (0,0)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	5 (4,5)	n.b.	n.b.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Morbidität:

In den drei vorgelegten nicht-randomisierten vergleichenden Studien wurde konsistent eine statistisch signifikante Verbesserung der Krankheitskontrolle in Bezug auf die Anzahl von HAE-Attacken demonstriert:

- In der PATCH-Studie war das Risiko einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke unter Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH signifikant um 51,4% (Hauptanalyse) bzw. 71,9% (Sensitivitätsanalyse) reduziert (Hauptanalyse: [Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0,486 (0,253; 0,932); 0,030]); Sensitivitätsanalyse: [0,281 (0,113; 0,699); 0,006]).
 - Das Risiko Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken, die eine Akuttherapie erforderten, war unter Lanadelumab signifikant um 67,7% (Hauptanalyse) bzw. 88,2% (Sensitivitätsanalyse) reduziert, verglichen mit C1-INH (Hauptanalyse: [Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0,323 (0,125; 0,837); 0,020]); Sensitivitätsanalyse: [0,118 (0,034; 0,409); <0,001]).
 - Prüfarzt-bestätigte laryngeale HAE-Attacken traten zwar selten auf, dennoch war das Risiko für dieses lebensbedrohliche Ereignis unter Lanadelumab signifikant gegenüber C1-INH reduziert um 84,1% (Hauptanalyse) bzw. 80,3% (Sensitivitätsanalyse) (Hauptanalyse: [Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0,159 (0,029; 0,868); 0,034]); Sensitivitätsanalyse: [0,197 (0,032; 1,193); 0,077]).
- Die Umstellung von C1-INH-Prophylaxe auf Lanadelumab führte in der prospektiven Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al, 2020) zu einem um 82% signifikant verringerten Risiko für Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0,18 (0,06; 0,522); 0,002]).
 - Moderate oder schwere HAE-Attacken blieben unter Lanadelumab-Behandlung vollständig aus, im Gegensatz zur C1-INH-Prophylaxe ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0 (n.b.); <0,001])
- Die *post-hoc*-Auswertung der HELP-Studie weist eine signifikante Reduktion der HAE-Attackenrate nach Umstellung auf Lanadelumab 300 mg q2w oder 300 mg q4w aus, wobei die Lanadelumab-Behandlung das Risiko für HAE-Attacken über alle Auswertungen hinweg konsistent und statistisch signifikant um 74,3 - 85,4% reduzierte. Die Auswertung unter Berücksichtigung der Patienten-berichteten Attackenraten (Lanadelumab) bestätigte dieses hochsignifikante Ergebnis zugunsten von Lanadelumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Hinsichtlich der Reduktion von HAE-Attacken erreichten in der PATCH-Studie mehr Patienten unter Lanadelumab eine ≥ 50 %-ige bzw. 90 %-ige Reduktion der HAE-Attacken als unter C1-INH, wobei das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde. Die Hälfte (50,5%) der Patienten entwickelten im Behandlungszeitraum von 182 Tagen keine einzige Attacke unter Lanadelumab, verglichen mit variierenden Ergebnissen für C1-INH in der Hauptanalyse (40,8%) bzw. der Sensitivitätsanalyse (26,2%) ([OR (95 %-KI)]: Hauptanalyse [5,351 (0,702; 40,789); 0,106]; Sensitivitätsanalyse [237,15 (3,67; 15.339,56); 0,010]).

Für die Nutzendimension Morbidität lässt sich basierend auf den vorgelegten Daten der PATCH-Studie, der prospektiven klinischen Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm sowie der *post-hoc*-Auswertung der HELP-Studie zusammenfassend ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Lanadelumab-Prophylaxe im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH ableiten: Es wird durch die Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH eine bisher nicht erreichte **deutliche** Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AMNutzenV erreicht, insbesondere durch die klinisch relevante Verbesserung der Krankheitskontrolle, eine **Abschwächung schwerwiegender Symptome** und eine **für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels AE-QoL liegen Ergebnisse aus der prospektiven klinischen Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al, 2020) vor:

- Die Behandlung mit Lanadelumab 300 mg q2w führte zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des AE-QoL Gesamtscores, verglichen mit der C1-INH-Prophylaxe ([Cohen's d (95%-KI)]: [2,67 (0,47; 4,87)]).
- Der AE-QoL Einzelscore Funktion zeigte eine im Vergleich zur C1-INH-Prophylaxe signifikante und klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Lanadelumab 300 mg q2w ([Cohen's d (95%-KI)]: [4,58 (1,53; 7,62)]).
- Für die anderen AE-QoL Einzeldomänen war kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied feststellbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus den Ergebnissen der prospektiven klinischen Beobachtungsstudien des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al, 2020) zu dem in diesem Therapiegebiet validierten Fragebogen AE-QoL lässt sich für die Nutzendimension Lebensqualität ein Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtscores (Ausmaß **beträchtlich**) und des Einzelscores Funktion (Ausmaß **erheblich**) ableiten, da eine gegenüber C1-INH bisher nicht erreichte **deutliche** bzw. **große** Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine **für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung**. Über alle AE-QoL Einzelscores hinweg wird für die Nutzendimension Lebensqualität ein **Zusatznutzen** für die Prophylaxe mit Lanadelumab gegenüber C1-INH festgestellt, der in der Gesamtschau **in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar** ist.

Sicherheit

Für den Vergleich von Lanadelumab mit C1-INH liegen in der Nutzendimension Sicherheit Daten aus der PATCH-Studie vor.

- Unter C1-INH entwickelten 69,2% der Patienten ≥ 1 UE während der Behandlungsphase, verglichen mit 91,0 % unter Lanadelumab 300 mg q2w ([HR (95 %-KI); p-Wert]: [2,059 (1,534; 2,763) <0,001]). Die UE waren weit überwiegend von geringer bis moderater Ausprägung. Schmerzen an der Injektionsstelle wurden nur für Lanadelumab dokumentiert (Lanadelumab 47,7% vs. C1-INH 0%) und virale Infektion der oberen Atemwege (PT) wurde weitaus häufiger für Lanadelumab dokumentiert als für C1-INH (Lanadelumab 24,3% vs. C1-INH 1,7%). Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie entwickelten unter Lanadelumab 300 mg q2w 96,3% der Patienten und im Placebo-Arm 75,6% der Patienten ≥ 1 UE.
- SUE traten bei 14 Patienten unter C1-INH und bei 3 Patienten unter Lanadelumab 300 mg q2w auf ([HR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,212 (0,061; 0,739) 0,015]). Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie entwickelte unter Lanadelumab 300 mg q2w ein Patient (3,7%) und im Placebo-Arm kein Patient ein SUE.
- Studienabbrüche aufgrund von UE waren in beiden Behandlungsgruppen selten.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist auf Basis der PATCH-Studie ein Zusatznutzen oder ein größerer Schaden durch die Behandlung mit Lanadelumab **nicht belegt**.

Zusammenfassung:

Auf Basis der drei eingeschlossenen nicht-randomisierten vergleichenden Studien (PATCH, Prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm, HELP *post-hoc* Auswertung) und den darin erzielten Ergebnissen zu den Endpunkten HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken sowie HAE-Attackenfreiheit, sowie aufgrund der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des positiven Nebenwirkungsprofils, lassen sich jeweils Anhaltspunkte für konsistent gleichgerichtete Effekte zugunsten Lanadelumab ableiten. In der Gesamtschau geben diese einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Lanadelumab gegenüber einer Langzeitprophylaxe mit C1-INH: Der Zusatznutzen der Behandlung mit Lanadelumab stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie **bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3** dar, insbesondere weil eine **Abschwächung schwerwiegender Symptome** und eine **für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung** erreicht wird.

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

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

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

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

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

Als Langzeitprophylaxe sind derzeit die C1-INH Cinryze 500 I.E.[®] (Takeda) und Berinert 2000/3000[®] (CSL Behring) sowie die Tranexamsäure Cyklokapron[®] (MEDA Pharma) zugelassen.

Eine gute Wirksamkeit konnte für Cinryze 500 I.E.[®] und Berinert 2000/3000[®] in Studien belegt werden. Bei beiden Medikamenten kann eine Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln, trotz strenger Kontrollen, nicht vollständig ausgeschlossen werden. Des Weiteren kann es bei aus Plasma hergestellten Arzneimitteln, wie Cinryze 500 I.E.[®] und Berinert 2000/3000[®] aufgrund von limitierter Plasmaverfügbarkeit zu Lieferengpässen kommen. Beide Medikamente müssen alle drei bis vier Tage injiziert werden. Cinryze 500 I.E.[®] muss intravenös verabreicht werden. In der internationalen World Allergy Organization/European Academy of Allergy and Clinical Immunology Leitlinie wird von einer prophylaktischen Behandlung mit Tranexamsäure (Cyklokapron[®]) abgeraten.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	195 bis 340 HAE-Erkrankte (Spanne: 139 bis 438 HAE-Erkrankte)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	Beträchtlich	195 bis 340 HAE-Erkrankte (Spanne: 139 bis 438 HAE-Erkrankte)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	191.757,54 - 384.990,14

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	C1-INH (Cinryze 500 I.E. [®])	Zielpopulation	159.607,92 - 212.752,29
		C1-INH (Berinert 2000/3000 [®]) ^b	Erwachsene Zielpopulation	702.460,13
			Kinder und Jugendliche Zielpopulation	421.418,05 - 702.460,13
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Vor dem Hintergrund der zugelassenen Berinert 2000/3000[®]-Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht (60 I.E./kg Körpergewicht) ergibt sich die abgebildete Spanne unter Anwendung des durchschnittlichen Körpergewichts je Altersgruppe.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

Anforderung an die Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Lanadelumab ist ausschließlich zur subkutanen Anwendung vorgesehen.

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

Gegenanzeigen

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

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

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

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