

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lanadelumab (Takhzyro[®])

Takeda GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2.....	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Plasma-Bradykinin-bildende Kaskade (adaptiert nach Kaplan et al., 2010).....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
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
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
engl.	englisch
FXII	Faktor XII
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
HAE	Hereditary Angioedema (hereditäres Angioödem)
HMWK	High Molecular Weight Kininogen (hochmolekulares Kininogen)
IgG1	Immunglobulin G1
inkl.	inklusive
mg	Milligramm
ml	Milliliter
PZN	Pharmazentralnummer
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16736298	EU/1/18/1340/004	300 mg	1 Fertigspritze mit 300 mg Injektionslösung
16736312	EU/1/18/1340/005	300 mg	2 Fertigspritzen mit 300 mg Injektionslösung
16736329	EU/1/18/1340/006	300 mg	6 Fertigspritzen mit 300 mg Injektionslösung

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Pathophysiologie von HAE

Angioödeme sind akut auftretende Schwellungen, die bis zu sieben Tage andauern können, alle Körperregionen betreffen können und in unregelmäßigen Abständen rezidivieren (2). Man unterscheidet zwischen bradykinin- und histaminvermittelten Angioödemem, welche sich in ihrem klinischen Bild stark unterscheiden können und unterschiedliche Pathomechanismen besitzen (2, 3). HAE zählt zu den bradykininvermittelten Angioödemem und ist nicht durch Antihistaminika therapierbar (3).

Am häufigsten treten periphere Ödeme der Haut und gastrointestinale Ödeme auf, die mit abdominalen Krämpfen, Diarrhö und Erbrechen einhergehen. Larynxödeme und eine damit verbundene Asphyxie sind die häufigste Todesursache bei HAE-Patienten, wobei die Mortalität insbesondere bei einem nicht-diagnostiziertem HAE sehr hoch ist (2).

Ursächlich für die Erkrankung ist eine Veränderung des C1-Esterase-Inhibitor-Gens (SERPING1), welches den C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) kodiert und autosomal dominant vererbt wird (4). C1-INH ist ein Protease-Inhibitor der Serpin Superfamilie, der in verschiedenen Signalwegen, wie dem Komplementsystem, dem Kontaktsystem oder dem fibrinolytischen System, involviert ist (5).

Es gibt verschiedene Typen des HAE, die aufgrund einer Veränderung des C1-INH auftreten. Typ I liegt vor, wenn kein oder nicht ausreichend C1-INH gebildet wird und tritt in ca. 85 % der Fälle auf. Bei Typ II der Erkrankung wird eine nicht funktionelle Form des C1-INH gebildet (4).

Die verminderte Expression bzw. verminderte Funktionalität des C1-INH führt zu einer vermehrten Aktivität des Enzyms Kallikrein, welches die Bildung von Bradykinin induziert. Dieses vasoaktive Kinin spielt eine bedeutende Rolle bei der Induktion der Gefäßpermeabilität. Als Folge tritt vermehrt intravasale Flüssigkeit ins Interstitium aus und führt zu nicht-inflammatorischer Ödembildung (6).

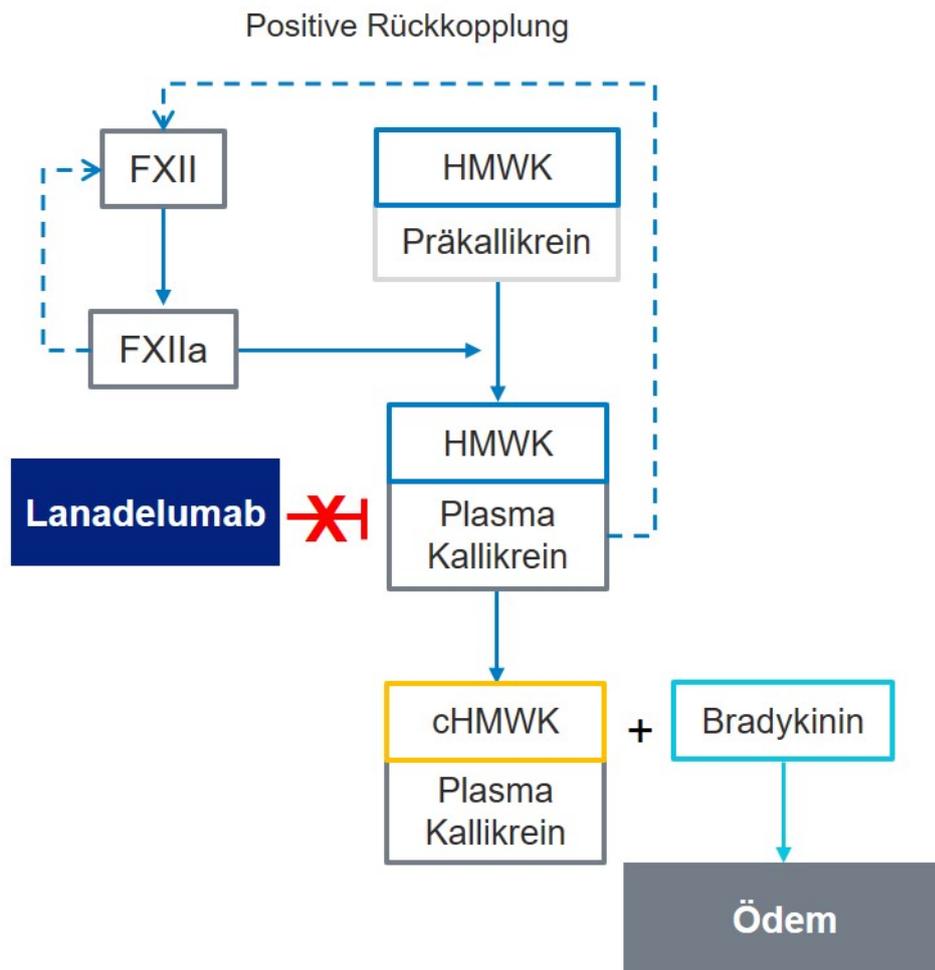


Abbildung 2-1: Plasma-Bradykinin-bildende Kaskade (adaptiert nach Kaplan et al., 2010).

Die Ödeme entstehen durch die Aktivierung der Plasma-Bradykinin-bildenden Kaskade, welche in Abbildung 2-1 veranschaulicht ist (5, 6). Zuerst erfolgt eine Aktivierung von Faktor XII (Hagemann-Faktor) zu Faktor XIIa. Der aktivierte Faktor XIIa konvertiert in einem weiteren Schritt den Komplex HMWK-Präkallikrein zu HMWK-Plasma-Kallikrein, welches die enzymatische Spaltung von Kininogen (High Molecular Weight Kininogen, HMWK) zu einem Kinin (cleaved High Molecular Weight Kininogen, cHMWK) bewirkt. Als Folge wird Bradykinin freigesetzt. Zudem erfolgt eine positive Rückkopplung, sodass noch mehr Faktor XII aktiviert wird.

Bradykinin bindet an B₂ G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, wodurch eine intrazelluläre Signalkaskade aktiviert wird. Dies führt zu Schwellung und Schmerz im entsprechenden Gewebe. Bradykinin ist somit der zentrale Mediator von HAE-Attacken (7).

HAE-Patienten fehlt der C1-INH, der aktives Plasma-Kallikrein und Faktor XII hemmt, sodass unvorhersehbare Attacken von Bradykinin-vermittelten Ödemen entstehen (5).

Aufgrund der Unvorhersagbarkeit des Schweregrades der HAE-Attacken und der Angst eine sehr schmerzhaft oder gar lebensbedrohliche Attacke zu erleiden, ist die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigt, was den Bedarf einer wirksamen Prophylaxe-Therapie verdeutlicht (8).

Wirkmechanismus von Lanadelumab

Lanadelumab ist ein vollhumaner, spezifischer, rekombinanter, monoklonaler Antikörper vom Isotyp IgG1 und wird in einer Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters exprimiert. Seine Halbwertszeit beträgt ca. 14 Tage (9). Die fehlende inhibierende Funktion von C1-INH wird durch die Gabe von Lanadelumab substituiert, da der Antikörper Plasma-Kallikrein selektiv bindet und dessen Funktion hemmt. Das Zymogen Präkallikrein oder andere Serinproteasen werden von Lanadelumab nicht gehemmt (5, 9). Die durch das Plasma-Kallikrein vermittelte Proteolyse von HMWK wird somit durch Lanadelumab inhibiert, sodass keine vermehrte Bradykininbildung stattfindet. Durch die Hemmung von Plasma-Kallikrein verhindert Lanadelumab zudem die positive Rückkopplung auf Faktor XII, wodurch auch keine überschießende Reaktion des Kontaktsystems mehr erfolgt (siehe Abbildung 2-1) (5).

Daten aus klinischen Lanadelumab-Studien bestätigen, dass Lanadelumab die Kallikrein-Aktivität hemmt, was mit einer signifikanten Reduktion von HAE-Attacken einhergeht (9).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Takhzyro® entnommen (1). Zudem wurden die der europäischen Zulassung zugrunde liegenden Dokumente (Zulassungsbescheid und European Medicines Agency/Committee for Orphan Medicinal Products (EMA/COMP) „Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product“) hinzugezogen (10, 11).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel und die Angaben zu den Wirkmechanismen von Lanadelumab, den C1-Esterase-Inhibitoren und Tranexamsäure in Abschnitt 2.1 basieren auf den jeweiligen Fachinformationen und Literatur, die durch eine unsystematische Literaturrecherche und Freihandsuche identifiziert wurde, sowie Takeda-internen Unterlagen.

Die Informationen für Abschnitt 2.2 zum Anwendungsgebiet von Lanadelumab in Deutschland wurden der Fachinformation von Takhzyro® (Stand: Juli 2020) entnommen (1). Zudem wurden die der europäischen Zulassung zugrunde liegenden Dokumente (Zulassungsbescheid und EMA/COMP „Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product“) hinzugezogen (10, 11).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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 in einer Fertigspritze [Stand: Juli 2020]. 2020.
2. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. Leitlinie: Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. *Allergo J Int.* 2019;28(1):16-29.
3. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelty in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(4):212-21.
4. 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.
5. 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.
6. Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(3):193-204.
7. 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.
8. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, et al. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1699-707.
9. Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *The New England journal of medicine.* 2017;376(8):717-28.
10. European Commission. Commission Implementing Decision of 22.11.2018 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Takhzyro - lanadelumab", an orphan medicinal product for human use. 2018.
11. 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.