

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Lanadelumab (Takhzyro<sup>®</sup>)*

Takeda GmbH

### Modul 3 A

*Lanadelumab (Takhzyro<sup>®</sup>) 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: 10.05.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
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.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	71
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	72
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	77
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	77
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	78
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	79

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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.....	29
Tabelle 3-4: Berechnung der Prävalenz von HAE in Deutschland (deutsche Gesamtbevölkerung und GKV-Versicherte).....	30
Tabelle 3-5: Inzidenz von HAE in Deutschland.....	31
Tabelle 3-6: Berechnung der Inzidenz von HAE in Deutschland.....	32
Tabelle 3-7: Fünf-Jahresprognosen für die Prävalenz und Inzidenz von HAE-Erkrankten....	34
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	34
Tabelle 3-9: Herleitung der Zielpopulation .....	36
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-11: Eingeschlossene Studien für die Ermittlung der Prävalenz.....	40
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	55
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	58
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	59
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	59
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	61
Tabelle 3-20: Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr (GKV- Versicherte).....	62
Tabelle 3-21: EU-Risk-Management-Plan – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung .....	72
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	78

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: HAE-Klassifizierung.....	12
Abbildung 3-2: Übersicht der möglichen Symptome von HAE-Patienten.....	13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HAE	Hereditary Angioedema (hereditäres Angioödem)
Halbs.	Halbsatz
HMWK	High Molecular Weight Kininogen (hochmolekulares Kininogen)
I.E.	Internationale Einheit
IgG	Immunglobulin G
ISR	Injection Site Reactions (Reaktionen an der Injektionsstelle)
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
OD	Orphan Drug (Arzneimittel für seltene Leiden)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PATCH	PATient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro® vs. Cinryze® based on CHANGE and HELP studies
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	subkutan
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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).

Für die Patienten im Anwendungsgebiet von Lanadelumab wird in den Leitlinien eine Langzeitprophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor empfohlen (2-4). In Deutschland sind zwei unterschiedliche Applikations- und Darreichungsformen des Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoffs C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) im Vertrieb, die zur HAE-Langzeitprophylaxe zugelassen sind, zum einen C1-INH i.v. in Form des Fertigarzneimittels Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> , und zum anderen C1-INH s.c. in Form des Fertigarzneimittels Berinert 2000/3000<sup>®</sup>.

Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> zur intravenösen Anwendung ist 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. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis für die Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken 1.000 I.E. C1-INH alle 3 oder 4 Tage per intravenöser Injektion; das Dosierungsintervall ist gegebenenfalls an das individuelle Ansprechen anzupassen (5).

Berinert 2000/3000<sup>®</sup> ist als subkutane Injektion zugelassen zur Prävention von rezidivierenden hereditären Angioödemattacken bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel. Die empfohlene Dosis von Berinert 2000/3000<sup>®</sup> zur subkutanen Injektion beträgt 60 I.E./kg Körpergewicht zweimal in der Woche (alle 3 – 4 Tage) (6).

Aufgrund der abweichenden Applikationsart als intravenöse bzw. subkutane Injektion, der verschiedenen Wirkstärken der verfügbaren Fertigarzneimittel und der unterschiedlichen Dosierung sind die beiden Fertigarzneimittel Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> und Berinert 2000/3000<sup>®</sup> gemäß Lauer-Taxe Stand 01.05.2021 nicht hinsichtlich Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße vergleichbar und folglich auch nicht gegeneinander austauschbar. Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren sind demnach beide Arzneimittel als zweckmäßige Vergleichstherapie relevant und in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab als Langzeitprophylaxe von über 12-jährigen Patienten mit HAE erfolgt im vorliegenden Dossier demzufolge gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer Langzeitprophylaxe einem C1-INH (Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> oder Berinert 2000/3000<sup>®</sup>).

### **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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

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) (7).

Das Ziel der Behandlung von Patienten mit HAE ist die Reduktion der dadurch auftretenden Angioödeme bzw. HAE-Attacken. Sofern die alleinige Akutbehandlung der HAE-Attacken nicht mehr ausreichend ist, so wird in den Leitlinien eine Langzeitprophylaxe mit C1-INH empfohlen. Diese Therapie kann die Anzahl, Dauer und Schwere der HAE-Attacken reduzieren.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Lanadelumab als Langzeitprophylaxe von über 12-jährigen Patienten mit wiederkehrenden HAE-Attacken wurde demzufolge vom G-BA eine Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH bestimmt (7).

Eine Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte generell neben einer Langzeitprophylaxe stets möglich sein.

Takeda stimmt dieser Entscheidung des G-BA grundsätzlich zu und ernennt die Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH (i.v. oder s.c.) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab.

*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 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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es fand ein Beratungsgespräch (2017-B-279) statt, in dem der G-BA die Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH als zweckmäßige Vergleichstherapie festlegte.

### **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).

Informationen zum Beratungsgespräch nach §8 AM-NutzenV mit dem G-BA beruhen auf der Niederschrift der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2017-B-279 (7).

Die der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zugrundeliegenden Leitlinien wurden der Evidenzsynopse des G-BA entnommen (2-4, 8)

### 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 in einer Fertigspritze [Stand: Juli 2020]. 2020.
2. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;15:72.
3. CADTH. Drug Therapies for the Long-Term Prophylaxis of Hereditary Angioedema Attacks [CADTH Technology Review no. 25]. 2019.
4. 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.
5. Shire Services BVBA. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: Oktober 2020]. 2020.
6. CSL Behring GmbH. Fachinformation Berinert 2000/3000® [Stand: Februar 2020]. 2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-279. 2018.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V [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 bekannten 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 funktionsfähiger und in normaler Konzentration vorliegender C1-INH vor (siehe Abbildung 3-1) (3, 8).

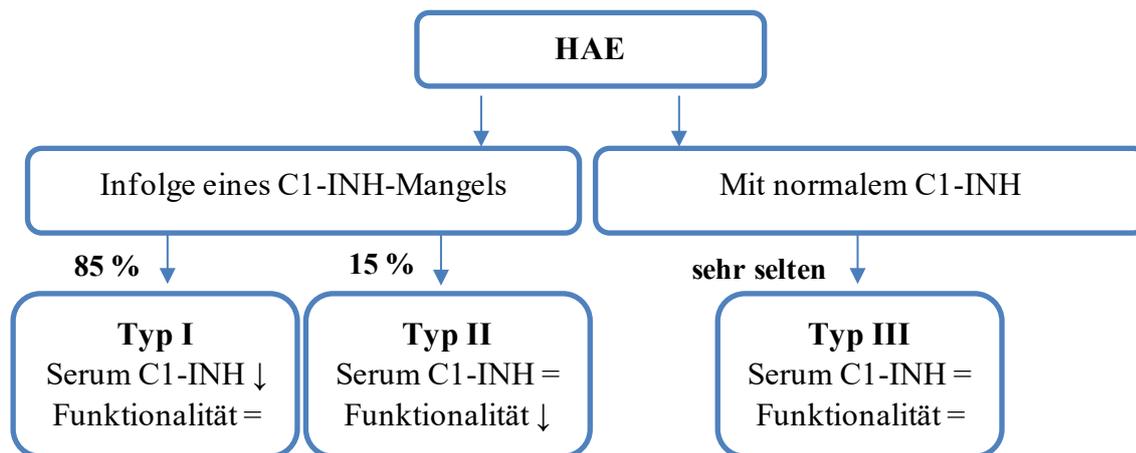


Abbildung 3-1: HAE-Klassifizierung

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).

Aufgrund der Häufigkeit von HAE Typ I und II wird bei der weiteren Beschreibung der Erkrankung primär auf diese HAE-Subtypen eingegangen. Die Zulassung von Lanadelumab zur routinemäßigen HAE-Prophylaxe umfasst hingegen auch den seltenen HAE Typ III, weshalb das zugelassene Indikationsgebiet im Zulassungsprozess seitens des CHMP bewusst auf HAE Typ III extrapoliert wurde (9).

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, 10). 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, 11).

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). Ein HAE stellt sich mit folgenden Symptomen dar (siehe Abbildung 3-2).

Quelle: Takeda-interne Abbildung

### Symptome und Merkmale

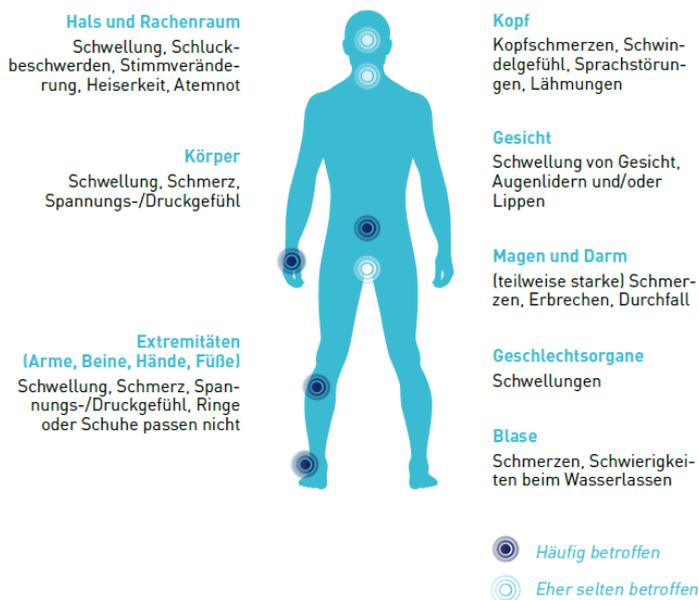


Abbildung 3-2: Übersicht der möglichen Symptome von HAE-Patienten

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 (12). Laut einstimmiger Expertenmeinung bleibt eine Vielzahl an Patienten, aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Überschneidung der Symptome mit anderen Erkrankungen jedoch undiagnostiziert (13). Bei nicht diagnostizierten Patienten ist zudem die Gefahr des Erstickens durch ein Larynxödem besonders hoch (14).

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 (15). 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 (16) und sich die Anzahl an Attacken während einer Schwangerschaft verändern kann (17).

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 (18). Zudem müssen Patienten mit einer akuten HAE-Attacke häufig mehrere Tage der Arbeit oder Schule fernbleiben (19). Bei Schülern kann die Erkrankung demnach einen starken negativen Einfluss auf die schulischen Leistungen und auf die Gestaltung ihrer Freizeit haben (19, 20). 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 (19). Des Weiteren können Ödeme im Gesicht zur Entstellung der Patienten führen, weshalb diese dann nur ungern das Haus verlassen (20). 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 (18).

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 (18). 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 (18).

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 (19). Dabei gaben Patienten mit mindestens einer HAE-Attacke pro Woche an, dass ihre Angehörigen 10,1 Tage Urlaub nehmen mussten (19).

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 (12). 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 (12). HAE-Attacken, die den Kehlkopf betreffen, können lebensbedrohlich sein (15), 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 (18, 21). 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 (22). Zudem unterzogen sich 24 % der europäischen Befragten einer unnötigen Operation, wie etwa einer Appendektomie (22).

### **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 (18). Eine Studie in den USA mit 457 HAE-Patienten zeigte, dass Patienten durchschnittlich 27 Attacken pro Jahr erleben (23). 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 (24). 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 (25). 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, 26, 27). 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) (16). 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 (16).

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 (28), sowie in einer Publikation zu nicht-allergischen Angioödemen von Experten aus zehn europäischen Ländern (29), 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 (28, 29).

### Diagnostik der Erkrankung

Patienten, die sich mit wiederkehrenden Ödemen vorstellen und zudem vielleicht sogar über eine positive Familienanamnese verfügen, sollten unbedingt auf HAE 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 500 I.E.<sup>®</sup> (Takeda) und Berinert 2000/3000<sup>®</sup> (CSL Behring) ist auch das Antifibrinolytikum Tranexamsäure (Cyklokapron<sup>®</sup>, MEDA Pharma) zur Langzeitprophylaxe von HAE-Typ I und II zugelassen (30-32) (siehe Tabelle 3-2).

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

Wirkstoffklasse	Medikament	Firma	Prophylaxe von HAE-Attacken
C1-INH	Berinert 2000/3000 <sup>®a</sup>	CSL Behring	Langzeit
C1-INH	Cinryze 500 I.E. <sup>®b</sup>	Takeda	Kurz- und Langzeit
Antifibrinolytikum Tranexamsäure	Cyklokapron <sup>®c</sup>	MEDA Pharma	Langzeit

a: Berinert 2000/3000<sup>®</sup> ist als subkutane Injektion zur Prävention von rezidivierenden hereditären Angioödemattacken bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel zugelassen (31).

b: Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> 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 500 I.E.<sup>®</sup> 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 (30).

c: Cyklokapron<sup>®</sup> ist zugelassen zur Vorbeugung des Auftretens von Ödemen bei hereditärem Angioödem (Schwellungsneigung im Unterhautgewebe an verschiedenen Körperstellen sowie Schleimhäuten, einschließlich Kehlkopf und Rachen) (32).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Wirkweise der C1-INH ist eine Substitution des fehlenden oder nichtfunktionalen C1-INH-Proteins durch das exogene C1-INH. Die Gabe von C1-INH 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-INH (Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup>, Takeda; Berinert 500/1500<sup>®</sup>, CSL Behring) sowie der rekombinante C1-INH Conestat alfa (Ruconest<sup>™</sup>, Pharming Group NV) zugelassen (30, 33, 34).

Zudem ist der Bradykinin B2-Rezeptor-Antagonist Icatibant (Firazyr<sup>®</sup>, Takeda) für die Behandlung von akuten HAE-Attacken zugelassen (35). 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 (35).

Da frisches Gefrierplasma einen hohen Gehalt an C1-INH hat, soll auch dieses bei akuten Attacken wirksam sein (36, 37). 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-INH Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> (Takeda) und Berinert 500/1500<sup>®</sup> (CSL Behring) können neben der Therapie von akuten Attacken auch als Kurzzeitprophylaxe vor operativen Eingriffen eingesetzt werden (30, 33).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Zielpopulation des Dossiers sind Patienten ab 12 Jahren, für die eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE indiziert ist (38).

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die 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**

Viele zugelassene 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 neben Lanadelumab die C1-INH Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> (Takeda) und Berinert 2000/3000<sup>®</sup> (CSL Behring) sowie die Tranexamsäure Cyklokapron<sup>®</sup> (MEDA Pharma) zugelassen (30-32, 38).

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Tranexamsäure Cyklokapron® (MEDA Pharma) wird deutlich niedriger eingeschätzt als die des C1-Esterase-Inhibitors Cinryze® (Takeda) (11, 39-41). Die Datenlage zu Cyklokapron® (MEDA Pharma) ist zudem äußerst eingeschränkt, da sich die Einschätzung über die Wirksamkeit und Sicherheit des Medikaments auf eine einzige Studie aus dem Jahr 1972 bezieht (42). Diese Studie weist methodische Mängel und unzureichende Informationen über die Ausführung auf, weshalb die Wirksamkeit des Medikaments nicht ausreichend belegt ist (42). 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 Thromboseneigung, 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 (32).

Für die Langzeitprophylaxe mit C1-INH liegen hingegen robuste klinische Daten aus randomisierten kontrollierten Studien vor, die sowohl die Wirksamkeit in Bezug auf die HAE-Attacken als auch auf die Sicherheit der Langzeitexposition belegen.

Für den intravenösen C1-Esterase-Inhibitor (Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup>, Takeda) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der HAE-Langzeitprophylaxe in der randomisierten Placebo-kontrollierten Cross-Over-Studie CHANGE 1 Part B (NCT01005888) bestätigt (43-45). Bei einem Behandlungszeitraum von 12 Wochen lag die durchschnittliche Anzahl an HAE-Attacken im Placebo-Arm bei 12,7 und bei Patienten unter Langzeitprophylaxe mit C1-INH bei 6,3 HAE-Attacken ( $p < 0,001$ ) (43). Die monatliche HAE-Attackenrate konnte durch HAE-Prophylaxe mit Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> (Takeda) im Mittel um 50,8% reduziert werden. 18,2% der Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup>-Patienten waren attackenfrei und 50% der Patienten erreichten im Mittel eine Reduktion der monatlichen Attackenrate um mindestens 50% (46). Ein Hautausschlag nach der Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup>-Infusion war die einzige Nebenwirkung, die in klinischen Studien häufig beobachtet wurde (30). In der offenen Extensionsstudie CHANGE-3 (NCT00462709), in der Teilnehmer aus mehreren C1-INH-Studien ihre HAE-Prophylaxe über eine Studiendauer von bis zu 2,6 Jahren fortsetzen konnten, erreichten 87,7% der 146 eingeschlossenen Patienten eine monatliche HAE-Attackenrate von einer Attacke oder weniger, und 34,9 % der Studienteilnehmer waren während der Beobachtungszeit attackenfrei. Während 7,5 % der Patienten trotz zweimal wöchentlicher C1-INH-Infusion weiterhin relativ häufig HAE-Attacken entwickelten, bot eine einmal wöchentliche Dosierung in einer Subgruppe der Patienten bereits eine adäquate Attackenkontrolle. Das Sicherheitsprofil der intravenösen C1-INH-Prophylaxe erwies sich in der CHANGE-3 Studie als gut; kein Patient brach die Studie aufgrund einer unerwünschten Ereignisses ab und es wurden weder schwere Überempfindlichkeitsreaktionen noch Anti-C1-INH-Antikörper im Rahmen der Studie detektiert (47). Bei Patienten mit bekanntem Risiko für thrombotische Ereignisse ist laut Fachinformation eine engmaschige Überwachung notwendig und bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff darf Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> (Takeda) 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 (30). Bei einigen Patienten, die eine Langzeitprophylaxe mit dem C1-Esterase-Inhibitor Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> (Takeda) erhielten, wurde eine Aktivitätszunahme der Erkrankung festgestellt, was sich durch eine gestiegene Anzahl von Attacken und dem Mehrbedarf an C1-INH Konzentrat zeigte (1). Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> (Takeda) muss im Rahmen einer Langzeitprophylaxe mit einer Dosis von 1000 I.E. alle drei oder vier Tage intravenös injiziert werden (30). Ein weiterer therapeutischer Bedarf ist durch diese Art der C1-INH-Anwendung bedingt, da ein relevanter Anteil der HAE-Patienten, die eigentlich von einer Langzeitprophylaxe profitieren könnten, hierfür z. B. aufgrund „schlechter“ Venen oder Angst vor Spritzen, nicht geeignet ist oder diese aufgrund der häufigen intravenösen Verabreichungen ablehnt (13). Die intravenöse Applikation erfordert eine sterile Arbeitsweise der Patienten, die zu Beginn der Therapie geschult und 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.

In der randomisierten Placebo-kontrollierten Cross-Over Phase-III-Studie COMPACT (NCT01912456) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer prophylaktischen subkutanen Gabe des C1-INH CSL830 (Berinert 2000/3000<sup>®</sup>, CSL Behring) in 90 Patienten mit HAE-

Typ I und Typ II untersucht (48). Die Phase-III-Studie COMPACT berichtete eine Reduktion der akuten HAE-Attacken innerhalb der Behandlungsphase (Behandlung mit C1-INH erfolgte für 16 Wochen) in der zugelassenen Dosierung (60 I.E./kg Körpergewicht) um 3,51 Attacken im Vergleich zu Placebo ( $p < 0,001$ ) (48). Die monatliche HAE-Attackenrate betrug unter HAE-Prophylaxe mit 60 I.E./kg Körpergewicht Berinert 2000/3000® (CSL Behring) 0,52 Attacken pro Monat und 4,03 unter Placebo ( $p < 0,001$ ), was einer mittleren Reduktion der monatlichen Attackenrate um 84,0% entspricht (46, 48). 40% der Patienten waren unter subkutanem C1-INH in der Dosierung 60 I.E./kg Körpergewicht attackenfrei (48), und 91% der Patienten erzielte eine Reduktion der monatlichen HAE-Attackenrate um mindestens 50% (46). 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 (31). In der offenen Extensionsstudie COMPACT-OLE (NCT02316353), in der die Wirksamkeit und Sicherheit u.a. der zulassungskonformen Dosierung 60 mg/kg Körpergewicht zweimal pro Woche per subkutaner Injektion über einen etwas längeren Zeitraum von 24 Wochen untersucht wurde, konnte eine mittlere monatliche HAE-Attackenrate von 0,5 (SD 0,9) Attacken pro Monat erreicht werden, was bei 92% (55/60) der Patienten eine Reduktion der HAE Attacken um  $\geq 50\%$  bedeutete. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und lokale Reaktionen an der Einstichstelle (49). Berinert 2000/3000® darf laut Fachinformation 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 HAE-Prophylaxe beträgt 60 I.E./kg Körpergewicht zweimal in der Woche (alle drei bis vier Tage) per subkutaner Injektion (31).

Bei aus Plasma hergestellten Arzneimitteln, wie den C1-INH Cinryze 500 I.E.® (Takeda) und Berinert 2000/3000® (CSL Behring), kann es aufgrund von limitierter Plasmaverfügbarkeit zu Lieferengpässen kommen, wie sich in der Vergangenheit gezeigt hat. Aufgrund der andauernden Covid-19 Pandemie und damit einhergehend abnehmender Plasmaspenden wird dieser Umstand weiter verschärft. Das Zurückgreifen auf Therapien, die keine Plasmaspenden erfordern, ist demnach ratsam, sofern Alternativen bestehen.

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 (50). 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 (50). Die sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab konnte in der randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase-III-HELP-Studie (NCT02586805) bestätigt werden (51). 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 (51): Die monatliche Attackenrate lag unter Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen bei 0,26 und unter Behandlung alle vier Wochen bei 0,53, verglichen mit 1,97 unter Placebo ( $p < 0,001$  für beide Lanadelumab Dosierungen), was einer mittleren Reduktion der monatlichen Attackenrate um 87% (300 mg alle zwei Wochen, Rate Ratio 0,13) bzw. um 73% (300 mg alle vier Wochen, Rate Ratio 0,27) ( $p < 0,001$  für beide Dosierungen) entspricht (51). Alle mit Lanadelumab behandelten Patienten hatten unabhängig von der Dosierung alle zwei oder alle vier Wochen eine Reduktion der Attackenrate um mindestens 50% erreicht (51). 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 (52).

In der offenen Extensionsstudie HELP-OLE (NCT02741596), die neben 109 Patienten aus der Placebo-kontrollierten Phase-III Studie HELP („Rollover-Patienten“) weitere 103 *de novo* Patienten („Non-Rollover-Patienten“) einschloss und die die Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit der Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen untersuchte, wurden die zuvor für die sechsmonatige Placebo-kontrollierte Beobachtungsphase erreichten Ergebnisse eindrucksvoll bestätigt: Während der Behandlungsperiode (die mittlere Beobachtungsdauer in der HELP-OLE betrug 29,57 Monate [SD 8,195]) lag die durchschnittliche monatliche HAE-Attackenrate bei 0,25 (SD 0,551) Attacken pro Monat; 0,27 (SD 0,581) Attacken pro Monat bei Rollover-Patienten und 0,22 (SD 0,521) Attacken pro Monat bei Non-Rollover-Patienten. Dies entspricht einer mittleren Reduktion der HAE-Attackenrate von 87,37 % ab Studienbeginn. Die maximale attackenfreie Zeit betrug unter den Studienteilnehmern 543,09 Tage (SD 312,207). 81,8% der Studienteilnehmer waren mehr als sechs Monate attackenfrei und 68,9 % waren mehr als zwölf Monate frei von HAE-Attacken. Die Studienteilnehmer erreichten innerhalb eines Monats nach Beginn der regulären Studienmedikation eine mittlere monatliche Attackenrate von 0,37 (SD 0,871), unabhängig davon, ob es sich um Rollover- oder Non-Rollover-Patienten handelte. (53)

In Modul 4 des vorliegenden Dokuments werden klinische Daten vorgelegt, die die Deckung des therapeutischen bedarfs durch Lanadelumab eingehend darlegen:

Zusammengefasst zeigen die in Modul 4 vorgelegten Nachweise auf Basis von drei nicht-randomisierten vergleichenden Studien einen über die Endpunkte hinweg konsistenten Vorteil der Lanadelumab-Therapie gegenüber einer Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH. Die HAE-Attackenrate wird durch die Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH signifikant reduziert, mit resultierenden Effektstärken, die vergleichbar sind mit den in der placebokontrollierten Zulassungsstudie HELP erhaltenen Ergebnissen. In der PATCH-Studie hat unter Lanadelumab-Therapie die Hälfte aller Patienten keine einzige Attacke über den Beobachtungszeitraum von 182 Tagen (entsprechend 24 Wochen). Die prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al, 2020) zeigte eindrücklich auf, dass nach Umstellung auf Lanadelumab nicht nur die Attackenrate signifikant und klinisch relevant reduziert werden konnte; es traten vielmehr gar keine moderaten oder schweren HAE-Attacken mehr auf. Diese drastische Verringerung der Häufigkeit und Schwere der Attacken zeigte sich auch überzeugend in einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, die Lanadelumab erhielten.

Laryngeale Attacken können im schlimmsten Fall und bei nicht ausreichender Behandlung zum Tod der Patienten führen, was die Bedeutung einer langfristigen Freiheit von lebensbedrohlichen und schmerzhaften Attacken, weiter verdeutlicht. Aufgrund der Unvorhersehbarkeit von akuten HAE-Attacken in Bezug auf Häufigkeit, Schweregrad sowie anatomischer Lokalisation und der daraus resultierenden Einschränkung der Lebensqualität bedeutet eine langfristige Attackenfreiheit für die Patienten einen immensen Vorteil.

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

Aufgrund der in den drei eingeschlossenen nicht-randomisierten vergleichenden Studien (PATCH, Prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm, HELP *post-hoc* Auswertung) erzielten Ergebnisse zu den Endpunkten HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken sowie HAE-Attackenfreiheit, unterstützt durch die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des positiven Nebenwirkungsprofils lässt sich in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Lanadelumab gegenüber einer Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH nachweisen: 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.

Im Rahmen der Bestätigung von Lanadelumab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde vom COMP festgestellt, dass Lanadelumab einen relevanten Zusatznutzen bietet hinsichtlich der Attackenreduktion gegenüber C1-INH zur intravenösen Anwendung (Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup>) sowie eine vergleichbare Wirksamkeit wie C1-INH zur subkutanen Applikation (Berinert 2000/3000<sup>®</sup>). Aufgrund des gegenüber C1-INH verbesserten Dosierungsschemas bietet die Behandlung mit Lanadelumab einen weiteren Beitrag zu einer verbesserten Patientenversorgung, da die Belastung der betroffenen Patienten durch die Behandlung reduziert wird. (54)

Neben den Vorteilen in Bezug auf die Wirksamkeit insbesondere hinsichtlich der HAE-Attackenrate und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wird auch der durch die C1-INH-Anwendung bestehende therapeutische Bedarf gedeckt: Lanadelumab kann 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 eine intravenöse C1-INH-Langzeitprophylaxe bisher aufgrund der intravenösen Verabreichung nicht erhalten konnten oder abgelehnt haben. Die Verabreichung von Lanadelumab kann ohne aufwändige Rekonstitution der Injektionslösung erfolgen, wie sie für beide Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff C1-INH erforderlich ist (Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> und Berinert 2000/3000<sup>®</sup>). Aufgrund der Halbwertszeit von ca. 14 Tagen (50) kann im Vergleich sowohl zu Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> (alle drei oder vier Tage) als auch im Vergleich zur zweimal wöchentlichen subkutanen Applikation von C1-INH (Berinert 2000/3000<sup>®</sup>) ein vielfach verlängertes Dosierungsintervall erreicht und dadurch die Belastung der Patienten durch die Routineprophylaxe wesentlich reduziert werden.

Die demonstrierte sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab sowie der versorgungsrelevante Zusatznutzen durch die zwei- bzw. vierwöchentliche Applikation waren ausschlaggebend für die Zulassung von Lanadelumab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde durch das COMP abschließend festgestellt, dass

- die (vorgeschlagene) Indikation sich mit der therapeutischen Indikation deckt, für die der OD-Status besteht;
- die Schätzung der HAE-Prävalenz unterhalb von 0,5 von 10.000 Personen in der Europäischen Union lag;
- die Erkrankung lebensbedrohlich und chronisch beeinträchtigend ist aufgrund wiederkehrender Ödemattacken an verschiedenen Körperstellen, die zu Obstruktionen der Atemwege führen können und dadurch zum Tod durch Asphyxie;

- auch wenn mit den verfügbaren Arzneimitteln mit dem Wirkstoff C1-INH zufriedenstellende Therapien zur Behandlung der Erkrankung in der EU zugelassen sind, es die Einschätzung des COMP ist, dass Lanadelumab von relevantem Zusatznutzen für die betroffenen Patienten mit dieser seltenen Erkrankung ist. Im indirekten Vergleich zeigte Lanadelumab bessere Ergebnisse hinsichtlich der Prävention von HAE-Attacken als C1-INH (Cinryze®) und vergleichbare Wirksamkeit wie Berinert 2000/3000®. In Bezug auf den ebenfalls für die subkutane Applikation zugelassenen C1-INH berinert 2000/3000® weist Lanadelumab ein vorteilhaftes Dosierungsschema und eine vorteilhafte Anwendung auf, sodass eine Behandlung nur noch alle zwei Wochen erforderlich ist und nicht alle 3-4 Tage. Das COMP schätzt dies als wesentlichen Beitrag zur Patientenversorgung ein, aufgrund der Reduktion der Behandlungslast für die Patienten, die von dieser Erkrankung betroffen sind.

(54)

Zusammenfassend kann die Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Lanadelumab am besten durch die Einschätzungen der Kliniker im Rahmen der mündlichen Anhörung am 11. Juni 2019 wiedergegeben werden: Auf die Frage von Frau Bickel seitens der Kassenärztlichen Bundesvereinigung an die anwesenden Kliniker nach dem Stellenwert von Lanadelumab vor dem Hintergrund der bisherigen Therapie wurden folgende Aussagen gemacht:

- *Frau Dr. Aygören-Pürsün (KGU):* „Gerade wenn man die Ergebnisse im Lichte der eben diskutierten Attackenfreiheit und auch die einfache Administration alle zwei oder gar nur alle vier Wochen betrachtet und das Ganze subkutan erfolgt, ist es natürlich als Gesamtpaket ein enormer Fortschritt, der sehr viele Patienten interessieren wird und auch schon interessiert. Ich würde dem einen bedeutenden Stellenwert einräumen.“
- *Herr Prof. Dr. Magerl (Charité):* „Ein Vergleich mit dem C1-Inhibitor, der intravenös zweimal die Woche verabreicht wurde, zeigt, was die Sicherheit angeht, durchaus Ähnlichkeiten. Beide Präparate sind sehr sicher und mit wenig Nebenwirkungen behaftet. Aber wenn man die Wirksamkeit vergleicht, also die Effektivität, und vor allem auch die Belastung durch die Therapie selbst vergleicht, dann ist der Stellenwert von Lanadelumab ausgesprochen höher.“

(55)

### 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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

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 (56). 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

	<b>Untere Spanne<sup>a</sup></b>	<b>Mittlere Spanne<sup>a</sup></b>	<b>Obere Spanne<sup>a</sup></b>
Prävalenzrate	1,07 pro 100.000 <sup>b</sup>	1,50 pro 100.000 <sup>c</sup>	1,92 pro 100.000
HAE-Erkrankte (Gesamtpopulation)	890	1.245	1.600 <sup>d</sup>
HAE-Erkrankte (GKV-Versicherte)	781	1.093	1.405

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. (57) entnommen und bezieht sich auf eine Publikation aus Griechenland von Psarros et al. (58). 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 (13). Die Prävalenzrate wurde darauf basierend berechnet.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In einer händischen Literaturrecherche (Pubmed) (siehe Abschnitt 3.2.6) wurde ein Review von Aygören-Pürsün et al. (57) identifiziert, welches Prävalenzraten aus Populations-basierten epidemiologischen Publikationen aus Spanien (59), Norwegen (60), Dänemark (61), Schweden (62), Italien (21) und Griechenland (58) zusammenfasst. In der Literaturrecherche wurden zwei weitere Publikation aus Schweden und aus Österreich identifiziert (63, 64). Daten aus Deutschland stehen nicht zur Verfügung.

Die niedrigste Prävalenzrate (1,07 pro 100.000) wurde in Griechenland berichtet (58) und als untere Spanne festgelegt. Die obere Spanne (1.600 HAE-Erkrankte) wurde im Rahmen einer Expertenbefragung ermittelt (13). 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 (57).

In einem weiteren Schritt wurden die aktuellen Daten der deutschen Gesamtbevölkerung vom Statistischen Bundesamt (DESTATIS) (65) und die Anzahl aller Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) vom Bundesministerium für Gesundheit (66) verwendet.

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

	<b>Untere Spanne<sup>a</sup></b>	<b>Mittlere Spanne<sup>a</sup></b>	<b>Obere Spanne<sup>a</sup></b>
Prävalenzrate	1,07 pro 100.000	1,50 pro 100.000	1,92 pro 100.000
<b>Prävalenz Deutschland</b>	$1,07 \times (83.166.711^b/100.000)$ <b>= 890 HAE-Erkrankte</b>	$1,50 \times (83.166.711^b/100.000)$ <b>= 1.245 HAE-Erkrankte</b>	$1,92 \times (83.166.711^b/100.000)$ <b>= 1.600 HAE-Erkrankte</b>
<b>Prävalenz GKV-Versicherte</b>	$890 \times 87,8\%^c$ <b>= 781 HAE-Erkrankte</b>	$1.245 \times 87,8\%^c$ <b>= 1.093 HAE-Erkrankte</b>	$1.600 \times 87,8\%^c$ <b>= 1.405 HAE-Erkrankte</b>
<p>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.</p> <p>b: Für die Berechnung wurde eine Einwohneranzahl in Deutschland von 83.190.556 (Stand: 30.09.2020) angenommen (65).</p> <p>c: Für die Berechnung wurde angenommen, dass 87,8% (73.053.000/83.190.556) der Gesamtbevölkerung in der GKV versichert sind (66).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Anhand der Literaturrecherche und Expertenbefragung wird eine mittlere Prävalenz von 1,50 pro 100.000 (untere Spanne: 1,07 pro 100.000; obere Spanne: 1,92 pro 100.000) angenommen. Bei einer Einwohnerzahl von 83.190.556 in Deutschland (65), ergibt sich bezogen auf die mittlere Prävalenzrate ein Wert von 1.245 HAE-Erkrankten (untere Spanne: 890 HAE-Erkrankte; obere Spanne: 1.600 HAE-Erkrankte) (siehe Tabelle 3-4). 87,8% der Gesamtbevölkerung, was 73.053.000 Personen entspricht, sind in der GKV versichert (66). Demnach ergibt sich, dass 1.093 HAE-Erkrankte (untere Spanne: 781 HAE-Erkrankte; obere Spanne: 1.405 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

	<b>Untere Spanne<sup>a</sup></b>	<b>Mittlere Spanne<sup>a</sup></b>	<b>Obere Spanne<sup>a</sup></b>
Prävalenz (Anzahl HAE-Erkrankte)	890	1.245	1.600
Lebendgeburten von HAE-Erkrankten	8	12	15
Kinder mit vererbter HAE-Erkrankung (75-80 % aller Fälle)	4	6	7
Kinder mit de-novo-Mutation:			
• (25 % aller Fälle)	1	2	2
• (20 % aller Fälle)	1	1	2
<b>Inzidenz Gesamt (Anzahl HAE-Erkrankte)</b>	<b>5 - 6</b>	<b>7 - 8</b>	<b>9 - 10</b>
<b>Inzidenz GKV-Versicherte (Anzahl HAE-Erkrankte in GKV)</b>	<b>5</b>	<b>6 - 7</b>	<b>8 - 9</b>
<b>Inzidenzrate (pro 100.000 Einwohner)</b>	<b>0,006 - 0,007</b>	<b>0,009</b>	<b>0,011 - 0,012</b>
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 (Pubmed) (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 (Tabelle 3-5).

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

	<b>Untere Spanne<sup>a</sup></b>	<b>Mittlere Spanne<sup>a</sup></b>	<b>Obere Spanne<sup>a</sup></b>
Prävalenz (Anzahl HAE- Erkrankte)	890	1.245	1.600
Lebendgeburt en von HAE- Erkrankten	$890 \times 0,94 \%^b = 8$	$1.245 \times 0,94 \%^b = 12$	$1.600 \times 0,94 \%^b = 15$
Kinder mit HAE (vererbt in 50 % der Fälle)	$8 / 2 = 4$	$12 / 2 = 6$	$15 / 2 = 7$
Kinder mit de-novo- Mutation (20- 25 % aller Fälle)	$(4/75 \%) \times 25 \% = 1$ $(4/80 \%) \times 20 \% = 1$	$(6/75 \%) \times 25 \% = 2$ $(6/80 \%) \times 20 \% = 1$	$(7/75 \%) \times 25 \% = 2$ $(7/80 \%) \times 20 \% = 2$
<b>Inzidenz Gesamt (Anzahl HAE- Erkrankte)</b>	$4 + 1 = 5$ $4 + 1 = 5$	$6 + 2 = 8$ $6 + 1 = 7$	$7 + 2 = 9$ $7 + 2 = 9$
<b>Inzidenz GKV- Versicherte (Anzahl HAE- Erkrankte)</b>	$6 \times 87,8 \%^c = 5$ $5 \times 87,8 \%^c = 5$	$8 \times 87,8 \%^c = 7$ $7 \times 87,8 \%^c = 6$	$10 \times 87,8 \%^c = 9$ $9 \times 87,8 \%^c = 8$
<b>Inzidenzrate (pro 100.000 Einwohner)</b>	$(6/83.166.711) \times 100.000 =$ <b>0,007</b> $(5/83.166.711) \times 100.000 =$ <b>0,006</b>	$(8/83.166.711) \times 100.000 =$ <b>0,009</b> $(7/83.166.711) \times 100.000 =$ <b>0,009</b>	$(9/83.166.711) \times 100.000 =$ <b>0,012</b> $(8/83.166.711) \times 100.000 =$ <b>0,011</b>
<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 778.090 im Jahr 2019 angenommen (67). Mit der aktuellen Einwohnerzahl (65) ergibt sich deshalb eine Lebendgeburtensrate von 0,94 %.</p> <p>c: Für die Berechnung wurde angenommen, dass 87,8 % (73.053.000/83.190.556) der Gesamtbevölkerung in der GKV versichert sind (66).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

In Deutschland gab es im Jahr 2019 778.090 Lebendgeburten (67). Bei einer Einwohnerzahl von 83.190.556 (65) liegt die Rate an Lebendgeburten daher bei 0,94 %. Bezogen auf 1.120 prävalente Erkrankte (mittlere Spanne), sollten HAE-Erkrankte jedes Jahr zehn 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 fünf 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 (18) 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 sieben bis acht HAE-Erkrankten (75 % Vererbung, 25 % de novo-Mutationen bzw. 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 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 die Angabe von Quellen.*

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

	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Prävalenz von HAE-Erkrankten	1,07 bis 1,92 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 2021 und 2026 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

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®)	222 bis 388 HAE-Erkrankte (Spanne: 158 bis 498 HAE-Erkrankte)	195 bis 340 HAE-Erkrankte (Spanne: 139 bis 438 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. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 (56). 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 (38).

Tabelle 3-9: Herleitung der Zielpopulation

	Untere Spanne <sup>b</sup>	Mittlere Spanne <sup>b</sup>	Obere Spanne <sup>b</sup>
<b>Prävalenz HAE:</b>	890	1.245	1.600
1. Patienten, die für eine routinemäßige Prophylaxe in Frage kommen	890 × 20 % = 178 890 × 35 % = 311	1.245 × 20 % = 249 1.245 × 35 % = 436	1.600 × 20 % = 320 1.600 × 35 % = 560
2. Patienten, die für eine routinemäßige Prophylaxe in Frage kommen und mind. 12 Jahre alt sind <sup>a</sup>	178 × 89,0 % = <b>158</b> 311 × 89,0 % = <b>277</b>	249 × 89,0 % = <b>222</b> 436 × 89,0 % = <b>388</b>	320 × 89,0 % = <b>285</b> 560 × 89,0 % = <b>498</b>
<b>Prävalenz HAE (GKV):</b>	782	1.094	1.405
1. Patienten, die für eine routinemäßige Prophylaxe in Frage kommen (GKV-Versicherte)	781 × 20 % = 156 781 × 35 % = 274	1.093 × 20 % = 219 1.093 × 35 % = 383	1.405 × 20 % = 281 1.405 × 35 % = 492
2. Patienten, die für eine routinemäßige Prophylaxe in Frage kommen und mind. 12 Jahre alt sind <sup>a</sup>	156 × 89,0 % = <b>139</b> 274 × 89,0 % = <b>243</b>	219 × 89,0 % = <b>195</b> 383 × 89,0 % = <b>340</b>	281 × 89,0 % = <b>250</b> 492 × 89,0 % = <b>438</b>
<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 (73.994.326/83.190.556 am 30.09.2020 entspricht einem Anteil von 89,0%) (68).</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.</p> <p>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 (29) 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 (13). Damit kommen 20 % bis 35 % der HAE-Erkrankten für eine Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab in Frage. Dies entspricht 249 bis 436 HAE-Erkrankten (Spanne: 178 bis

560 HAE-Erkrankte). Davon sind 219 bis 383 HAE-Erkrankte (Spanne: 156 bis 492 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 nach Altersjahren (68) 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 31.12.2019 waren 73.994.326 Menschen in Deutschland 12 Jahre oder älter (68). Das entspricht einem prozentualen Anteil an der Gesamtbevölkerung von 89,0 %. Daraus ergibt sich, dass zurzeit 222 bis 388 HAE-Erkrankte (Spanne: 158 bis 498 HAE-Erkrankte) für eine Langzeitprophylaxe in Frage kommen und mindestens 12 Jahre alt sind. Davon sind 195 bis 340 HAE-Erkrankte (Spanne: 139 bis 438 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	Beträchtlich	195 bis 340 HAE-Erkrankte (Spanne: 139 bis 438 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 verfügbaren vergleichenden Evidenz 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*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 (38). Der therapeutische Bedarf der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2) wurde ebenfalls in einer händischen Suche nach relevanten Publikationen identifiziert und unter Bezugnahme auf die Fachinformation von Lanadelumab erstellt (38).

Zu Erstellung der Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 wurde eine händische Literaturrecherche (Pubmed) mit folgenden Stichwörtern und einer „und“-Verknüpfung nach relevanten Artikeln durchgeführt (Stand: 17.02.2021): „(hereditary angioedema[Title/Abstract]) AND (prevalence[Title/Abstract])“ und „(hereditary angioedema[Title/Abstract]) AND (incidence[Title/Abstract])“. Bei der ersten Suche ergaben sich 58 Treffer und bei der zweiten Suche 60 Treffer. Es wurden sechs 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 sechs Studien eingeschlossen, die in (Verweis 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. (57)	-	Literaturrecherche
<ul style="list-style-type: none"> <li>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. (59)</li> </ul>	Spanien	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stray-Pedersen et al. 2000; Primary immunodeficiency diseases in Norway; J Clin Immunol. 2000 Nov; 20(6):477-85. (60)</li> </ul>	Norwegen	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. Br J Dermatol. 2009; 161:1153-8. (61)</li> </ul>	Dänemark	
<ul style="list-style-type: none"> <li>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. (62)</li> </ul>	Schweden	
<ul style="list-style-type: none"> <li>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. (21)</li> </ul>	Italien	
<ul style="list-style-type: none"> <li>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. (58)</li> </ul>	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. (59)	Spanien	Literaturrecherche
Stray-Pedersen et al. 2000; Primary immunodeficiency diseases in Norway; J Clin Immunol. 2000 Nov; 20(6):477-85. (60)	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. (63)	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. (21)	Italien	Literaturrecherche
Schöffel et al. 2019; Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities; J Dtsch Dermatol Ges. 2019 Mar 18; 1610-0379/2019/1704; doi: 10.1111/ddg.13815 (64)	Österreich	Literaturrecherche

Bei der händischen Suche wurde ein Review von Aygören-Pürsün (57) identifiziert, welches die berichteten Prävalenzraten aus Populations-basierten epidemiologischen Publikationen aus Spanien (59), Norwegen (60), Dänemark (61), Schweden (63), Italien (21) und Griechenland (58) zusammenfasst (siehe Tabelle 3-11). Die Studien aus Spanien (59), Norwegen (60) und Italien (21) wurden auch in der Literaturrecherche identifiziert. Zudem wurde bei der Literaturrecherche eine Studie von Nordenfelt et al. 2016 identifiziert (63). In der Publikation von Aygören-Pürsün wird hingegen eine Publikation von Nordenfelt aus dem Jahr 2014 zitiert (62)(siehe Tabelle 3-11). Daten aus Deutschland stehen nicht zur Verfügung.

Die niedrigste Prävalenzrate (1,07 pro 100.000) wurde in Griechenland berichtet (58) und als untere Spanne festgelegt. Die obere Spanne (1.600 HAE-Erkrankte) wurde im Rahmen einer Expertenbefragung ermittelt (13). Die mittlere Spanne stellt den Mittelwert zwischen unterer und oberer Spanne dar (1,50 pro 100.000) und entspricht dem Mittelwert der Übersichts-Publikation von Aygören-Pürsün (57). Anhand der Einwohnerzahl, die von DESTATIS bezogen wurde (65) und der Anzahl der Versicherten in der GKV, die vom Bundesministerium für Gesundheit herausgegeben wird (66), 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 (Tabelle 3-5). Mithilfe der Einwohnerzahl in Deutschland (65), der Anzahl der Lebendgeburten in Deutschland (67) 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 2021 und 2026 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. (29) sowie auf Ergebnissen einer Expertenbefragung (13). In einem weiteren Schritt wurde berechnet, wie viele HAE-Erkrankte mindestens 12 Jahre alt sind. Dazu wurden Angaben zur Altersverteilung der deutschen Gesamtbevölkerung verwendet (68).

### 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 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.
2. 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.
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.
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.
5. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1 inhibitor gene of patients with angioedema. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2000;106(6):1147-54.
6. Germenis AE, Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clinical reviews in allergy & immunology.* 2016;51(2):170-82.
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 2021 [updated August 2011. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=91378](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=91378)].
9. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) Takhzyro (EMA/794314/2018). 2018.
10. Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(3):193-204.
11. 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.
12. 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.

13. Xcenda GmbH. Qualitative Research with German Clinical Experts on the Treatment of Attacks in Hereditary Angioedema (HAE) in the German Health Care Setting. 2018.
14. HAEi International Patient Organization for C1 Inhibitor Deficiencies. State of Management of HAE in Europe. 2015.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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 and asthma proceedings*. 2013;34:1-7.
19. Aygören-Pürsün 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.
20. 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.
21. Zanichelli A, Arcoleo 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.
22. 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.
23. 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 and asthma proceedings*. 2010;31(5):407-14.
24. 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.

25. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *The American journal of managed care*. 2013;19(7 Suppl):s103-10.
26. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *The New England journal of medicine*. 2008;359(10):1027-36.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Shire Services BVBA. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: Oktober 2020]. 2020.
31. CSL Behring GmbH. Fachinformation Berinert 2000/3000® [Stand: Februar 2020]. 2020.
32. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Cyklokapron® 500 mg Filmtabletten [Stand: Juli 2016]. 2016.
33. CSL Behring GmbH. Fachinformation BERINERT 500/1500® [Stand: Februar 2020]. 2020.
34. Pharming Group N.V. Fachinformation Ruconest 2100 Einheiten Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: April 2020]. 2020.
35. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Firazyr® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: März 2019]. 2019.
36. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, Stoughton TR, Craig TJ. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(4):383-8.
37. Wentzel N, Panieri A, Ayazi M, Ntshalintshali SD, Pourpak Z, Hawarden D, et al. Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran. *World Allergy Organ J*. 2019;12(9):100049.
38. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation TAKHZYRO® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Juli 2020]. 2020.

39. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;15:72.
40. 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.
41. 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.
42. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *The New England journal of medicine*. 1972;287(9):452-4.
43. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *The New England journal of medicine*. 2010;363(6):513-22.
44. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, Davis-Lorton M, Fitts D, Kalfus IN, et al. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr*. 2013;162(5):1017-22 e1-2.
45. Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy and asthma proceedings*. 2014;35(5):371-6.
46. Bernstein JA, Li HH, Craig TJ, Manning ME, Lawo JP, Machnig T, et al. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;15:13.
47. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *The American journal of medicine*. 2012;125(9):938 e1-7.
48. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *The New England journal of medicine*. 2017;376(12):1131-40.
49. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1793-802 e2.

50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Dyax Corp (a Takeda company). Clinical Study Report (Final Report): DX-2930-04, HELP Study Extension™: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2020.
54. 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.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll zur Mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 VerfO zum Wirkstoff Lanadelumab vom 11. Juni 2019. 2019.
56. Takeda GmbH. Berechnung von Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulation. 2021.
57. Aygören-Pürsün 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.
58. Psarros F, Koutsostathis N, Farmaki E, Speletas MG, Germenis 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.
59. 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.
60. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *Journal of clinical immunology*. 2000;20(6):477-85.
61. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *The British journal of dermatology*. 2009;161(5):1153-8.
62. 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 and asthma proceedings*. 2014;35(2):185-90.

63. 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.
64. Schöffl C, Wiednig M, Koch L, Blagojevic D, Duschet P, Hawranek T, et al. Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(4):416-23.
65. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2021 [Available from: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html)].
66. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2005 bis 2020. 2020 [Available from: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2020Bund\\_Juli\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf)].
67. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Lebendgeborene: Deutschland, Jahre, Geschlecht; Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2021 [Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12612-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1603454897089#abreadcrumb>].
68. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre; Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2021 [Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=1&levelid=1603454850635#abreadcrumb>].

### 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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation	300 mg alle 2 Wochen	26,1	1
		300 mg alle 4 Wochen	13	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
C1-INH (Cinryze 500 I.E.®)	Zielpopulation	1.000 I.E. alle 3 Tage, kontinuierlich	121,7	1
		1.000 I.E. alle 4 Tage, kontinuierlich	91,3	1
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	Zielpopulation	60 I.E./kg Körpergewicht zweimal in der Woche (alle 3-4 Tage), kontinuierlich	104,3	1
<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>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, sofern nicht in Abhängigkeit der fachinformationskonformen Anwendung für die ausgewiesenen Arzneimittel einzelne Patientenpopulationen unterschieden werden müssen.

### **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).

### **C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)**

In Deutschland gibt es zwei Darreichungsformen und Applikationsarten des Wirkstoffs C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH), die zur HAE-Langzeitprophylaxe zugelassen sind, Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> und Berinert 2000/3000<sup>®</sup> (2, 3).

Cinryze<sup>®</sup> zur intravenösen Anwendung ist 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. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis für die Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken mit Cinryze<sup>®</sup> 1.000 I.E. alle 3 oder 4 Tage per intravenöser Injektion; das Dosierungsintervall ist gegebenenfalls an das individuelle Ansprechen anzupassen. (2)

Berinert 2000/3000<sup>®</sup> ist als subkutane Injektion zugelassen zur Prävention von rezidivierenden hereditären Angioödemattacken bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel. Die empfohlene Dosis von Berinert zur subkutanen Injektion beträgt 60 I.E./kg Körpergewicht zweimal in der Woche (alle 3 – 4 Tage). (3)

Aufgrund der abweichenden Applikationsart als intravenöse bzw. subkutane Injektion, der verschiedenen Wirkstärken der verfügbaren Fertigarzneimittel und der unterschiedlichen Dosierung gemäß jeweiliger Fachinformation sind die beiden Fertigarzneimittel Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> und Berinert 2000/3000<sup>®</sup> nicht unmittelbar vergleichbar und gemäß § 129 Abs. 1 SGB V nicht gegeneinander austauschbar. Demzufolge sind für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren beide Arzneimittel für die Bestimmung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant.

*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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation	300 mg alle 2 Wochen	26,1
		300 mg alle 4 Wochen	13
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
C1-INH (Cinryze 500 I.E.®)	Zielpopulation	1.000 I.E. alle 3 Tage, kontinuierlich	121,7
		1.000 I.E. alle 4 Tage, kontinuierlich	91,3
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	Zielpopulation	60 I.E./kg Körpergewicht zweimal in der Woche (alle 3-4 Tage), kontinuierlich	104,3
<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>			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch <sup>a</sup> pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient <sup>a</sup> (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lanadelumab (Takhzyro <sup>®</sup> )	Zielpopulation	26,1	300 mg	7.830 mg
		13	300 mg	3.900 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
C1-INH (Cinryze 500 I.E. <sup>®</sup> )	Zielpopulation	121,7	1.000 I.E.	121.700 I.E.
		91,3	1.000 I.E.	91.300 I.E.
C1-INH (Berinert 2000/3000 <sup>®</sup> ) <sup>a,b</sup>	Zielpopulation, Erwachsene	104,3	5.000 I.E.	521.500 I.E.
	Zielpopulation, Kinder und Jugendliche (12 – 17 Jahre)		3.000 I.E. - 5.000 I.E.	312.900 - 521.500 I.E.
<sup>a</sup> Angabe beschreibt den tatsächlichen Verbrauch, der je Einzeldosis den bei Anbruch der kleinstmöglichen Doseinheit(en) entstehenden Verwurf je Gabe einschließt. Einzelheiten sind dem die Tabelle beschreibenden Text zu entnehmen. <sup>b</sup> Vor dem Hintergrund der zugelassenen Berinert 2000/3000 <sup>®</sup> -Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht (60 mg/kg Körpergewicht) ergibt sich die abgebildete Spanne unter Anwendung des jeweiligen durchschnittlichen Körpergewichts je Altersgruppe gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes aktueller Stand 2017, zuletzt abgerufen am 04.01.2021: Für ein 12-jähriges Kind beträgt dies 47,1 kg, für einen 17-jährigen Jugendlichen 67 kg und für einen Erwachsenen 77 kg. (4) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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).

Tabelle 3-14 stellt den Jahresverbrauch von Lanadelumab in Milligramm dar, basierend auf den Angaben in der Fachinformation, wonach die Einzeldosis Lanadelumab 300 mg beträgt, die zu Beginn der Prophylaxe alle zwei Wochen subkutan appliziert wird, und nach Erreichen der Attackenfreiheit auf ein verlängertes Applikationsintervall von 4 Wochen angewendet werden kann (1). Pro Jahr ergeben sich daraus für Lanadelumab in der zweiwöchentlichen Dosierung 26,1 Behandlungstage und ein Jahresverbrauch von 7.830 mg Lanadelumab, und bei der vierwöchentlichen Dosierung 13 Behandlungstage mit einem Jahresverbrauch von 3.900 mg Lanadelumab. Der therapeutische Verbrauch entspricht dem tatsächlichen Verbrauch; es entsteht kein Verwurf.

Der Jahresverbrauch von C1-INH ist in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, entsprechend den Angaben der Fachinformationen (2, 3).

Für Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> ist für die gesamte Zielpopulation ab 12 Jahren eine einheitliche Einzeldosis von 1.000 I.E. anzuwenden (2), sodass bei Applikation alle 3 Tage (entspricht 121,7 Behandlungstage pro Jahr) ein Jahresverbrauch pro Patient von 121.700 I.E. und bei Applikation alle 4 Tage (entspricht 91,3 Behandlungstage pro Jahr) ein Jahresverbrauch pro Patient in Höhe von 91.300 I.E. C1-INH anfällt. Der therapeutische Verbrauch entspricht dem tatsächlichen Verbrauch; es entsteht kein Verwurf.

Berinert 2000/3000<sup>®</sup> wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert, mit 60 I.E. pro kg Körpergewicht (3). Zur Berechnung wurde für einen erwachsenen Patienten der Zielpopulation ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg zugrunde gelegt, entsprechend der aktuellen Gesundheitsberichterstattung des Bundes (aktueller Stand 2017, zuletzt abgerufen am 12.03.2021), sodass sich pro Gabe ein therapeutischer Verbrauch von 4.620 I.E. Berinert 2000/3000<sup>®</sup> und ein tatsächlicher Verbrauch von 5.000 I.E. Berinert 2000/3000<sup>®</sup> ergibt. Der tatsächliche Jahresverbrauch beträgt bei kontinuierlicher Behandlung zweimal pro Woche (104,3 Behandlungstage) für einen erwachsenen Patienten 521.500 I.E. Berinert 2000/3000<sup>®</sup>. Für die Gruppe der Kinder (ab 12 Jahre) und Jugendlichen der Zielpopulation wurden reduzierte Körpergewichte für die Berechnung des Verbrauchs zugrunde gelegt, ebenfalls basierend auf den durchschnittlichen Körpergewichten je Altersgruppe entsprechend der aktuellen Gesundheitsberichterstattung des Bundes (aktueller Stand 2017, zuletzt abgerufen am 12.03.2021). Die Spanne des Verbrauchs für Berinert 2000/3000<sup>®</sup> pro Gabe ergibt sich unter Anwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 47,1 kg für 12-jährige Kinder im Anwendungsgebiet (therapeutischer Verbrauch pro Gabe 2.826 I.E., tatsächlicher Verbrauch pro Gabe 3.000 I.E. Berinert 2000/3000<sup>®</sup>) bzw. von 67 kg für einen 17-jährigen Jugendlichen (therapeutischer Verbrauch pro Gabe 4.020 I.E., tatsächlicher Verbrauch pro Gabe 5.000 I.E. Berinert 2000/3000<sup>®</sup>). Bei kontinuierlicher Behandlung zweimal pro Woche (104,3 Behandlungstage) ergibt sich ein tatsächlicher Jahresverbrauch mit einer durch das Körpergewicht begründeten Spanne von 312.900 I.E. (für ein 12-jähriges Kind mit 47,1 kg Körpergewicht) bis 521.500 I.E. (für einen 17-jährigen Jugendlichen mit 67 kg Körpergewicht). (4)

### **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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Lanadelumab (Takhzyro <sup>®</sup> )	PZN 16736329 (6 Fertigspritzen mit je 300 mg Lanadelumab): 93.862,48	88.503,48 [1,77; 5.357,23] <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
C1-INH (Cinryze 500 I.E. <sup>®</sup> )	PZN 13424925 (2 Durchstechflaschen mit je 500 I.E. C1-INH): 1.852,46	1.748,17 [1,77; 102,52] <sup>b</sup>
C1-INH (Berinert 2000/3000 <sup>®</sup> )	PZN 13506600 (20 Durchstechflaschen mit je 2.000 I.E. C1-INH): 67.392,44	53.891,10 [1,77; 13.499,57] <sup>c</sup>
	PZN 13506623 (20 Durchstechflaschen mit je 3.000 I.E. C1-INH): 101.059,96	80.808,83 [1,77; 20.249,36] <sup>d</sup>
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [1,77 €] und Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers [5.357,23] nach § 130(a) SGB V. b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [1,77 €] und Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers [102,52] nach § 130(a) SGB V. c: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [1,77 €] und Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers [13.499,57] nach § 130(a) SGB V. d: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [1,77 €] und Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers [20.249,36] nach § 130(a) SGB V. 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 sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Lauer-Taxe online mit Stand 01.05.2021 entnommen (5). 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, wie jeweils detailliert in Tabelle 3-16 ausgewiesen.

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten:

- Lanadelumab, 6 Fertigspritzen mit je 300 mg: 93.862,48 Euro - 1,77 € (Apothekenrabatt) – 5.357,23 Euro (Herstellerrabatt) = 88.503,48 Euro
- Cinryze<sup>®</sup>, 2 Durchstechflaschen mit je 500 I.E. C1-INH intravenös: 1.852,46 Euro - 1,77 € (Apothekenrabatt) – 102,52 Euro (Herstellerrabatt) = 1.748,17 Euro

- Berinert 2000<sup>®</sup>, 20 Durchstechflaschen mit je 2.000 I.E. C1-INH subkutan:  
67.392,44 Euro - 1,77 € (Apothekenrabatt) – 13.499,57 Euro  
(Herstellerrabatt) = 53.891,10 Euro
- Berinert 3000<sup>®</sup>, 20 Durchstechflaschen mit je 3.000 I.E. C1-INH subkutan:  
101.059,96 Euro - 1,77 € (Apothekenrabatt) – 20.249,36 Euro  
(Herstellerrabatt) = 80.808,83 Euro

Für Lanadelumab ist die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße die Packung mit sechs Fertigspritzen mit je 300 mg Lanadelumab. Eine 6er Packung Lanadelumab entspricht sechs Einzeldosen. Für ein Jahr werden bei 26,1 Behandlungstagen (300 mg alle zwei Wochen) 4,35 6er Packungen Takhzyro<sup>®</sup> benötigt und für 13 Behandlungstage (300 mg Lanadelumab alle vier Wochen) werden 2,17 6er Packungen Takhzyro<sup>®</sup> benötigt.

Cinryze<sup>®</sup> ist nur mit einer Packungsgröße mit zwei Durchstechflaschen á 500 I.E. verfügbar. Diese ist demnach die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die intravenöse HAE-Prophylaxe mit C1-INH. Eine 2er Packung Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> entspricht einer Einzeldosis von 1.000 I.E. C1-INH. Für ein Jahr werden bei kontinuierlicher Cinryze 500<sup>®</sup>-Prophylaxe 121,7 Packungen (Dosierung alle 3 Tage) bzw. 91,3 Packungen (Dosierung alle 4 Tage) Cinryze 500<sup>®</sup> benötigt.

Sowohl für Berinert 2000<sup>®</sup> als auch für Berinert 3000<sup>®</sup> ist eine Packungsgröße mit je 20 Durchstechflaschen erhältlich, die jeweils entweder 2.000 I.E. (Berinert 2000<sup>®</sup>) bzw. 3.000 I.E. (Berinert 3000<sup>®</sup>) C1-INH enthalten. Diese stellen für die subkutane C1-INH Anwendung die wirtschaftlichen verordnungsfähigen Packungsgrößen dar. Bei einer zugelassenen Dosierung von 60 I.E. / kg Körpergewicht benötigt ein erwachsener Patient mit durchschnittlich 77 kg Körpergewicht 4.620 I.E. C1-INH (therapeutischer Verbrauch) für eine subkutane Einzeldosis, was den Verbrauch einer Durchstechflasche Berinert 3000<sup>®</sup> und den Anbruch einer Durchstechflasche Berinert 2000<sup>®</sup> erfordert; dies ergibt den tatsächlichen Verbrauch Berinert 2000/3000<sup>®</sup> pro Gabe von 5.000 I.E.. Demnach werden eine 20er Packung Berinert 2000<sup>®</sup> und eine 20er Packung Berinert 3000<sup>®</sup> für 20 Behandlungstage benötigt; bei 104,3 Behandlungstagen pro Jahr kontinuierlicher HAE-Prophylaxe mit Berinert 2000/3000<sup>®</sup> benötigt ein Erwachsener 5,22 20er Packungen Berinert 2000<sup>®</sup> sowie 5,22 20er Packungen Berinert 3000<sup>®</sup>. Für die jugendlichen Patienten im Alter von 12-17 Jahren können geringere Einzeldosen erforderlich sein, in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Ein 12-jähriger Patient mit einem Körpergewicht von 47,1 kg benötigt für eine Einzeldosis 2.826 I.E. Berinert 2000/3000<sup>®</sup> (therapeutischer Verbrauch), sodass für eine Gabe der Anbruch einer Durchstechflasche Berinert 3000<sup>®</sup> ausreicht, und die Verordnung einer 20er Packung Berinert 3000<sup>®</sup> demnach 20 Einzeldosen abdeckt. Ein 17-jähriger Patient benötigt bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 67 kg eine Einzeldosis von 4.020 I.E. Berinert 2000/3000<sup>®</sup> (therapeutischer Verbrauch), womit wie bei erwachsenen Patienten je Behandlungstag der Verbrauch einer Durchstechflasche Berinert 3000<sup>®</sup> sowie der Anbruch einer Durchstechflasche Berinert 2000<sup>®</sup> erforderlich ist. Pro Behandlungsjahr werden bei einem 12-jährigen Kind 5,22 20er Packungen Berinert 3000<sup>®</sup> zulasten der GKV abgerechnet. Bei einem 17-jährigen Jugendlichen werden, in Übereinstimmung mit der erwachsenen Zielpopulation, 5,22 20er Packungen Berinert 2000<sup>®</sup> sowie 5,22 20er Packungen Berinert 3000<sup>®</sup> benötigt.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. 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 Fachinformation 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation	entfällt	entfällt	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
C1-INH (Cinryze 500 I.E.®)	Zielpopulation	entfällt	entfällt	entfällt
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	Zielpopulation	entfällt	entfällt	entfällt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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 den Fachinformationen sowohl des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab als auch der beiden verfügbaren Arzneimittel zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht. (1-3)

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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

In den Fachinformationen sowohl des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab als auch der beiden verfügbaren Arzneimittel zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht. (1-3)

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation	entfällt	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
C1-INH (Cinryze 500 I.E.®)	Zielpopulation	entfällt	entfällt
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	Zielpopulation	entfällt	entfällt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation (300 mg alle 2 Wochen)	384.990,14	entfällt	entfällt	384.990,14
	Zielpopulation (300 mg alle 4 Wochen)	191.757,54	entfällt	entfällt	191.757,54
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
C1-INH (Cinryze 500 I.E.®)	Zielpopulation (1.000 I.E. alle 3 Tage, kontinuierlich)	212.752,29	entfällt	entfällt	212.752,29
	Zielpopulation (1.000 I.E. alle 4 Tage, kontinuierlich)	159.607,92	entfällt	entfällt	159.607,92
C1-INH (Berinert 2000/3000®) <sup>a</sup>	Erwachsene Zielpopulation (60 I.E./kg Körpergewicht zweimal in der Woche (alle 3-4 Tage); kontinuierlich)	702.460,13	entfällt	entfällt	702.460,13
	Kinder und Jugendliche Zielpopulation (60 I.E./kg Körpergewicht zweimal in der Woche (alle 3-4 Tage); kontinuierlich)	421.418,05 - 702.460,13	entfällt	entfällt	421.418,05 - 702.460,13
<p><sup>a</sup> 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 jeweiligen durchschnittlichen Körpergewichts je Altersgruppe gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes (aktueller Stand 2017, zuletzt abgerufen am 12.03.2021): Für ein 12-jähriges Kind beträgt dies 47,1 kg, für einen 17-jährigen Jugendlichen 67 kg und für einen Erwachsenen 77 kg. (4)</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 zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient ist in Tabelle 3-21 aufgeführt.

Die den Berechnungen zugrundeliegende Excel-Tabelle ist als Referenz beigelegt (6).

Tabelle 3-20: 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* [€]
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Lanadelumab (Takhzyro®)	6 Fertigspritzen mit je 300 mg Lanadelumab	93.862,48	1/6	4,35 (300 mg alle 2 Wochen)	$4,35 \times (93.862,48 - 5.357,23 - 1,77)$ <b>= 384.990,14</b>
300 mg alle 2 Wochen, Reduktion auf 300 mg alle 4 Wochen möglich	6 Fertigspritzen mit je 300 mg Lanadelumab	93.862,48	1/6	2,17 (300 mg alle 4 Wochen)	$2,17 \times (93.862,48 - 5.357,23 - 1,77)$ <b>= 191.757,54</b>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 <sup>a</sup> [€]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
C1-INH (Cinryze 500 I.E. <sup>®</sup> )  1.000 I.E. alle 3 oder 4 Tage, kontinuierlich	2 Durchstechflaschen mit je 500 I.E.	1.852,46	2 (1.000 I.E. alle 3 Tage)	121,7	121,7 x (1.852,46 - 102,52 - 1,77) = <b>212.752,29</b>
			2 (1.000 I.E. alle 4 Tage)	91,3	91,3 x (1.852,46 - 102,52 - 1,77) = <b>159.607,92</b>
C1-INH (Berinert 2000/3000 <sup>®</sup> ) <sup>b</sup>  60 I.E./kg Körpergewicht zweimal in der Woche (alle 3-4 Tage); kontinuierlich	20 Durchstechflaschen mit je 2.000 I.E.	67.392,44	1/20 (Erwachsene und Jugendliche, 17 Jahre)	Erwachsene: 5,22x 2.000 I.E. 5,22x 3.000 I.E.	Erwachsene <sup>b</sup> : [5,22 x (67.392,43 - 13.499,57 - 1,77)] +
	20 Durchstechflaschen mit je 3.000 I.E.	101.059,96	1/20 (alle Patienten)	Kinder (12 Jahre): 5,22x 3.000 I.E.  Jugendliche (17 Jahre): 5,22x 2.000 I.E. 5,22x 3.000 I.E.	[5,22 x (101.059,96 - 20.249,36 - 1,77)] = <b>702.460,13</b>  Kinder (12 Jahre) <sup>b</sup> : [5,22 x (101.059,96 - 20.249,36 - 1,77)] = <b>421.418,05</b>  Jugendliche (17 Jahre) <sup>b</sup> : Berechnung s. Erwachsene = <b>702.460,08</b>
<p>a: Es fallen sowohl für die HAE-Prophylaxe mit Lanadelumab als auch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine zusätzlichen GKV-Kosten an.</p> <p>b: Vor dem Hintergrund der zugelassenen Berinert 2000/3000<sup>®</sup>-Dosierung in Abhängigkeit vom Körpergewicht (60 I.E./kg Körpergewicht) ergibt sich die abgebildete Spanne unter Anwendung des jeweiligen durchschnittlichen Körpergewichts je Altersgruppe gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes (aktueller Stand 2017, zuletzt abgerufen am 12.03.2021): Für ein 12-jähriges Kind beträgt dies 47,1 kg, für einen 17-jährigen Jugendlichen 67 kg und für einen Erwachsenen 77 kg. (4) 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 195 bis 341 HAE-Erkrankten (Spanne: 139 bis 438 HAE-Erkrankte) berechnet.

Neben Lanadelumab haben derzeit insbesondere die beiden verfügbaren Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit dem Wirkstoff C1-INH, Cinryze 500 I.E.<sup>®</sup> und Berinert 2000/3000<sup>®</sup>, einen relevanten Stellenwert in der Prophylaxe von HAE-Attacken.

Deshalb ist davon auszugehen, dass die Anzahl an behandelten Patienten mit Lanadelumab im Versorgungsalltag wesentlich kleiner ist als in Abschnitt 3.2.4 beschrieben. Aufgrund der positiven Eigenschaften von Lanadelumab und der Vielzahl nicht diagnostizierter Patienten ist der genaue Versorgungsanteil jedoch schwer vorauszusagen.

#### **Patienten mit Kontraindikationen**

Basierend auf den Fachinformationen für Lanadelumab und die C1-INH (1-3) 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. Betrachtet man annäherungsweise die Abbruchdaten der HELP-Studie, lässt sich feststellen, dass in der Studie sechs von 41 Patienten im Placebo-Arm (entspricht 14,6 %) und sechs von 84 Patienten im Lanadelumab-Arm (entspricht 7,14 %) die Studie nicht abgeschlossen haben (7). Jedoch ist eine Übertragung dieser Daten auf den deutschen Versorgungsalltag zur Abschätzung der Therapieabbrüche nicht möglich, weshalb diese Daten nicht weiter berücksichtigt werden.

**Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich**

Da es sich um eine prophylaktische Behandlung handelt, wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 3.3.1 bis 3.3.6 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 sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch die Verbrauchsangaben wurden aus den Angaben der Fachinformationen berechnet. (1-3)

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 sind die Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe online mit Stand 01.05.2021 (5). Gesetzlich geforderte Rabatte wurden berücksichtigt.

### 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 in einer Fertigspritze [Stand: Juli 2020]. 2020.
2. Shire Services BVBA. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: Oktober 2020]. 2020.
3. CSL Behring GmbH. Fachinformation Berinert 2000/3000® [Stand: Februar 2020]. 2020.
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg) (Jahr 2017). 2021 [updated 04.01.2021. Available from: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=54301045&p\\_sprache=D&p\\_help=3&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=54301045&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=).
5. Lauer-Fischer. WEBAPO® InfoSystem LAUER-Taxe Kompetenz Online 2021 [Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
6. Takeda GmbH. Berechnung der Arzneimittelkosten 2021.
7. 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.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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: Juli 2020) 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.

Lanadelumab muss im Kühlschrank gelagert werden (2 °C bis 8 °C) und darf nicht eingefroren werden. Die Lösung (Fertigspritze) muss im Umkarton aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die Lösung (Fertigspritze) kann für eine einmalige Zeitdauer von 14 Tagen unterhalb von 25 °C aufbewahrt werden, jedoch nicht über das Verfalldatum hinaus. Lanadelumab soll nach der Aufbewahrung bei Raumtemperatur nicht wieder im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Lanadelumab ist in Einweg-Fertigspritzen erhältlich. Vor der Anwendung ist zu überprüfen, dass die Lösung klar oder leicht gelb ist. Bei Verfärbungen oder erkennbaren Partikeln darf die Lösung (Fertigspritze) nicht verwendet werden. Kräftiges Schütteln ist zu vermeiden.

Nach dem Herausnehmen der Fertigspritze aus dem Kühlschrank sollte 15 – 30 Minuten vor der Injektion gewartet werden, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann. Die Injektion erfolgt subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm (siehe Abschnitt 4.2).

Jede Fertigspritze ist für die einmalige Anwendung bestimmt. Nach abgeschlossener Injektion ist die Fertigspritze zu 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 Fertigspritze 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 der Lösung (Fertigspritze) 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 in der Dossievorlage 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 3-21 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 3-21: EU-Risk-Management-Plan – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
Hypersensitivität	Das Risiko ist in der Fachinformation von Lanadelumab (Takhzyro®) beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.3: Gegenanzeigen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten</li> </ul> </li> </ul>	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	<p>sonstigen Bestandteile</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Überempfindlichkeitsreaktionen: Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Im Falle einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Lanadelumab abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.</li> </ul> </li> <li>• Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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.</li> <li>○ Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (leichter und mittelschwerer Pruritus, Beschwerden und Kribbeln auf der Zunge) beobachtet (1,2 %), siehe Abschnitt 4.4.</li> </ul> </li> </ul> <p>Zusätzlich ist das Risiko auch in Abschnitt 2 und Abschnitt 4 der Patienteninformation beschrieben.</p> <p><b>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten, in denen spezifische klinische Maßnahmen zur Abwehr des Risikos empfohlen werden:</b></p> <p>Empfehlungen zum Management einer Hypersensitivität sind Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu entnehmen. 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"> <li>• Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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 %</li> </ul> </li> </ul>	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	<p>(2/84) der mit Lanadelumab behandelten Studienteilnehmer wurden positiv auf neutralisierende Antikörper getestet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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.</li> </ul>	
Lebertoxizität	<p>Das Risiko ist in der Fachinformation von Lanadelumab (Takhzyro®) beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tabelle 1: Im Zusammenhang mit Lanadelumab berichtete Nebenwirkungen</li> </ul> </li> </ul> <p>Untersuchungen: Häufiges Auftreten von erhöhter Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase</p>	Verschreibungspflichtiges Arzneimittel
Langzeitsicherheit bei pädiatrischen Patienten	<p>Das Risiko ist in der Fachinformation von Lanadelumab (Takhzyro®) beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2: Kinder und Jugendliche <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lanadelumab bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</li> </ul> </li> <li>• Abschnitt 4.8: Kinder und Jugendliche <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Sicherheit von Lanadelumab (Takhzyro®) wurde an einer Untergruppe von 23 Studienteilnehmern im Alter von 12 bis &lt; 18 Jahren untersucht. Die Ergebnisse der Analyse der Untergruppe stimmten mit den Gesamtstudienresultaten für alle Studienteilnehmer überein.</li> </ul> </li> <li>• Abschnitt 5.1: Kinder und Jugendliche: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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.</li> </ul> </li> </ul> <p>Zudem ist das Risiko in Abschnitt 6 der Packungsbeschriftung und Abschnitt 2 der Patienteninformation beschrieben.</p> <p><b>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten, in denen spezifische klinische Maßnahmen zur Abwehr des Risikos empfohlen werden:</b></p> <p>Vorsicht bei der Verwendung von Lanadelumab bei</p>	keine

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	Kindern und Jugendlichen, da nur begrenzte Informationen vorliegen.	
Langzeitsicherheit bei Erwachsenen	<p><b>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten, in denen spezifische klinische Maßnahmen zur Abwehr des Risikos empfohlen werden:</b></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"> <li>• Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 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.</li> <li>○ 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 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.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten, in denen spezifische klinische Maßnahmen zur Abwehr des Risikos empfohlen werden:</b></p> <p>Vorsicht bei der Verwendung von Lanadelumab während der Schwangerschaft und Stillzeit, da nur begrenzte Informationen vorliegen.</p>	keine
<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 in einer Fertigspritze [Stand: Juli 2020]. 2020.
2. Takeda Pharmaceutical Company Ltd. Takhzyro EU Risk Management Plan, Version 2.0 [Stand: 29.09.2020]. 2020.
3. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) Takhzyro (EMA/794314/2018). 2018.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	entfällt		

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Nicht zutreffend.

Die Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab mit Stand Juli 2020 führt keine ärztlichen Leistungen an, die zwingend erforderlich sind und nicht im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. (1)

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Nicht zutreffend.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation TAKHZYRO® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Juli 2020]. 2020.