

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lanadelumab (Takhzyro[®])

Takeda GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.12.2023

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis..... | 2 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen..... | 5 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 6 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel..... | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 8 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 10 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen..... | 12 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 15 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 18 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 20 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen..... | 6 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 8 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 10 |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 14 |
| Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 17 |
| Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 17 |
| Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 18 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 19 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| C1-INH | C1-Esterase-Inhibitor |
| C1-INH-IV | C1-Esterase-Inhibitor intravenös |
| C1-INH-SC | C1-Esterase-Inhibitor subkutan |
| EAACI | European Academy of Allergy and Clinical Immunology |
| EMA | Europäische Arzneimittelagentur |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HAE | Hereditary Angioedema (hereditäres Angioödem) |
| i.v. | Intravenös |
| kg | Kilogramm |
| LTP | Long-term prophylaxis (Langzeitprophylaxe) |
| mg | Milligramm |
| s.c. | Subkutan |
| WAO | World Allergy Organization |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Takeda GmbH |
| Anschrift: | Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz Deutschland |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch |
| Anschrift: | Block 3 Miesian Plaza 50-58 Baggot Street Lower Dublin 2, D02 Y754 Irland |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|--|
| Wirkstoff: | Lanadelumab |
| Handelsname: | Takhzyro® |
| ATC-Code: | B06AC05 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 42806 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 1 Fertigspritze mit 300 mg Injektionslösung: 16736298 |
| | 3 Fertigspritzen mit 300 mg Injektionslösung: 16736312 |
| | 6 Fertigspritzen mit 300 mg Injektionslösung: 16736329 |
| | 1 Fertigspritze mit 150 mg Injektionslösung: 19061872 |
| ICD-10-GM-Code | D84.1 |
| Alpha-ID | 125090 |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|---|--------------------------------------|---|
| Lanadelumab (Takhzyro [®]) wird bei Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet. | 15.11.2023 | B |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| Lanadelumab (Takhzyro®) wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet. | 22.11.2018 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| B | Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) | Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.
c: Im Rahmen einer klinischen Studie wird für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitoren als geeigneter Komparator erachtet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Ein Beratungsgespräch nach §8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 20.10.2021 im Rahmen der Vorbereitung des Nutzenbewertungsdossiers stattgefunden (Beratungsanforderung 2021-B-277).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Lanadelumab als Langzeitprophylaxe (*Long-term prophylaxis*, LTP) für Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Der G-BA definiert für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe einzig eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitoren (C1-INH) als relevante Therapieoption, basierend auf Leitlinienaussagen, wonach eine LTP mit C1-INH für die Behandlung der pädiatrischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit HAE empfohlen wird, sofern die alleinige Akutbehandlung der HAE-Attacken nicht mehr ausreichend ist. Der Wirkstoff C1-INH ist für die vorliegende Indikation erst ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen und folglich besteht eine Diskrepanz zwischen zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Takeda stimmt dieser Entscheidung des G-BA zu. Für das vorliegende Dossier zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lanadelumab bei Kindern im Alter von 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE wird die Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer LTP mit C1-INH als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Es liegen keine komparativen klinischen Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zVT, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Der Zusatznutzen ist auf Grundlage der verfügbaren klinischen Evidenz gemäß den Kriterien der vom G-BA durchgeführten Nutzenbewertung nicht belegbar.

Lanadelumab ist der erste Wirkstoff, der zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems HAE bei Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zugelassen wurde, basierend auf der positiven Entscheidung der Europäischen Kommission zur pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit. Der G-BA definiert als zVT eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, was den hohen therapeutischen Bedarf nach zugelassenen und somit als wirksam und sicher nachgewiesenen Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet belegt.

Die pivotale SPRING-Studie ist die erste multizentrische klinische Studie, die eine LTP bei pädiatrischen Patienten mit wiederkehrenden Attacken des HAE ab 2 bis < 12 Jahren hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit über 52 Wochen untersucht und der klinische Nutzen im Hinblick auf die nachgewiesene Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gemäß der Bewertung der EMA (europäische Arzneimittelagentur) bestätigt wird.

Für pädiatrische Patienten mit HAE konnte die durchschnittliche monatliche Attackenrate unter der Behandlung mit 150 mg Lanadelumab subkutan (s.c.) alle 2 Wochen, respektive alle 4 Wochen nach einer Behandlungszeit von insgesamt 52 Wochen durchschnittlich um ca. 95 % im Vergleich zum Ausgangswert gesenkt werden. Hierbei war das Ausmaß der Reduktion der Attackenhäufigkeit bei den Patienten, die 150 mg Lanadelumab alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen erhielten, vergleichbar.

- Die durchschnittliche monatliche Attackenrate wurde unter einer Gabe mit 150 mg alle 2 Wochen um 98,0 % auf durchschnittlich 0,07 HAE-Attacken pro Monat und unter einer Gabe mit 150 mg alle 4 Wochen um 94,4 % auf durchschnittlich 0,08 HAE-Attacken pro Monat verringert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Während des gesamten Behandlungszeitraums von 52 Wochen waren 16 (76,2 %) der mit Lanadelumab therapierten pädiatrischen Patienten, unabhängig von der Dosierung, anfallsfrei.
- So waren die Patienten unter der LTP mit Lanadelumab durchschnittlich insgesamt 99,5 % der Tage im Behandlungszeitraum von 52 Wochen frei von HAE-Attacken.

Neben der dargelegten hohen Wirksamkeit von Lanadelumab als LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Kindern ab 2 bis < 12 Jahren, demonstrieren die Resultate der SPRING-Studie ein insgesamt positives Sicherheitsprofil. Das Profil der mit Lanadelumab-assoziierten unerwünschten Ereignisse stimmte mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil überein und war auch in den beiden Behandlungsgruppen für die pädiatrischen Patienten vergleichbar.

- Es gab keine Todesfälle, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Krankenhausaufenthalte oder Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Des Weiteren sind keine unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wie unter anderem Überempfindlichkeitsreaktionen, Hyperkoagulabilität und Blutungsereignisse aufgetreten.
- Im kompletten Behandlungszeitraum von 52 Wochen wurde bei 17 Patienten (81,0 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet, wobei diese zumeist in Verbindung mit Reaktionen an der Injektionsstelle standen.
- Bei einem Patienten (4,8 %) wurde über mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis berichtet.

Die SPRING-Studienergebnisse bestätigen die Wirksamkeit von Lanadelumab als LTP, die für die jugendlichen und erwachsenen Patienten mit HAE ab 12 Jahren bereits bekannt war, auch bei pädiatrischen Patienten ab 2 bis < 12 Jahren. Für Jugendliche und Erwachsene mit HAE konnte unter Lanadelumab ebenso eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachgewiesen werden. Mit der SPRING-Studie mit Lanadelumab erstmals eine Steigerung der Lebensqualität für Patienten < 12 Jahren und deren Familien konnte im Vergleich zu vor Therapiebeginn erreicht werden, was den Nutzen von Lanadelumab für diese Patientenpopulation zusätzlich unterstreicht. Darüber hinaus demonstrieren die Studienresultate, dass eine Verlängerung des Dosierungsintervalls von 150 mg Lanadelumab alle 2 auf alle 4 Wochen für Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, deren HAE-Erkrankung unter Lanadelumab gut kontrolliert ist, eine Option darstellt, die nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit assoziiert ist.

In der Gesamtschau zeigen sich für Lanadelumab eine langanhaltende Wirksamkeit, positive Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine gute Sicherheit sowie Verträglichkeit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|---|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| B | Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) | nein |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab bei Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE, liegen keine komparativen klinischen Daten gegenüber der zVT, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, vor. Daher ist eine Ableitung des Zusatznutzens in dem vorliegenden Anwendungsgebiet und die damit einhergehende Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise nicht möglich.

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

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

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

Lanadelumab wird gemäß den Angaben der Fachinformation bei Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE angewendet. Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers umfasst Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren, bei denen eine LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE angezeigt ist. Eine LTP ist laut der derzeitigen *World Allergy Organization (WAO)/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)*-Leitlinie generell bei allen HAE-Typ I und HAE-Typ II Patienten indiziert und sollte bei jeder Visite erneut evaluiert werden, wobei die Aktivität der Erkrankung, die Lebensqualität der Patienten, die Verfügbarkeit von Gesundheitsressourcen und eine unzureichende Kontrolle der Erkrankung durch eine bedarfsgerechte Akuttherapie berücksichtigt werden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Derzeit vorhandene prophylaktische Therapieoptionen zur Behandlung von rekurrenden Attacken des HAE bei Kindern sind insgesamt sehr limitiert. Die für die Langzeitbehandlung des HAE von den relevanten Leitlinien empfohlenen C1-INH-Therapien sind nicht oder nur partiell für die vorliegende Zielpopulation von Kindern ab 2 bis < 12 Jahren, zugelassen. Für Kinder mit HAE und deren Familien stellt die LTP mit intravenös verabreichtem C1-INH (C1-INH-IV), zugelassen ab 6 Jahren, eine nicht zu unterschätzende therapeutische Herausforderung dar. Insbesondere bei schwerer Krankheitsmanifestation schränken eine häufige Applikation mehrmals die Woche die Therapieinitiation und -adhärenz bei behandlungsbedürftigen jungen Patienten stark ein. Auch die LTP mit subkutan appliziertem C1-INH (C1-INH-SC) wird zweimal die Woche verabreicht und stellt mit großen Injektionsvolumina von bis zu 4 ml aufgrund der körperrgewichtsjustierten Dosierung eine bedeutende Beeinträchtigung für die Patienten dar. Des Weiteren erschwert die fehlende Zulassung von C1-INH-SC in der vorliegenden Indikation generell den Zugang zu dieser Therapieoption. Es bleibt festzustellen, dass ein hoher therapeutischer Bedarf in der Behandlung der Patientenpopulation der 2 bis < 12-jährigen Patienten mit HAE besteht.

Für die betroffenen HAE-Patienten von 2 bis < 6 Jahren ist Lanadelumab die erste zugelassene LTP. Erstmals steht somit für diese vulnerable Patientenpopulation eine bestätigt sichere und wirksame Option der LTP zur Verfügung, die eine ausreichende Krankheitskontrolle und Normalisierung des Patientenlebens im Versorgungsalltag als Therapieziel ermöglicht und somit eine therapeutische Lücke schließt. Für Kinder mit HAE von 6 bis < 12 Jahren und deren Familien bietet Lanadelumab aufgrund des deutlich größeren Injektionsintervalls und der subkutanen Applikation eine hochwirksame Alternative mit verringerter Behandlungslast im Vergleich zu C1-INH. Lanadelumab trägt so auch für diese Zielpopulation und deren Familien zu einer Normalisierung des Patientenalltags bei.

Folglich attestierte die EMA Lanadelumab einen versorgungsrelevanten Zusatznutzen für die Patienten durch das 2- bzw. 4-wöchentliche Applikationsintervall im Gegensatz zu den verfügbaren LTP mit C1-INH, was ausschlaggebend für die Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens war.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| B | Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) | 15 (1 – 29) |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|--|--|---------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| B | Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) | Zielpopulation | Zusatznutzen nicht belegt | 15 (1 – 29) |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| B | Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) | 126.116,38 – 254.417,58 |

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|--|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| B | Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) | C1-INH (Cinryze 500 I.E. [®]) | Zielpopulation, Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren | 84.421,46 – 112.531,12 |
| | | | Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren | nicht bezifferbar, Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b |
| | | C1-INH (Berinert 2000/3000 [®]) | Zielpopulation | nicht bezifferbar, Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^b |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Aufgrund des *Off-Label* Einsatzes der gemäß G-BA im Kontext der zVT benannten Wirkstoffe sind keine zulassungskonformen Behandlungsmodi referenzierbar und umfassen damit patientenindividuelle Therapieschemata nach ärztlicher Maßgabe. Folglich sind die entstehenden Kosten nicht bezifferbar.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Bei Kindern (im Alter von 2 bis unter 12 Jahren) soll Lanadelumab nur von einer Betreuungsperson verabreicht werden, die zuvor von einer medizinischen Fachkraft in der Technik der subkutanen Injektion geschult wurde.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis Lanadelumab für Kinder im Alter von 2 bis unter 12 Jahren basiert auf dem Körpergewicht.

| Körpergewicht (kg) | Empfohlene Anfangsdosis | Dosisanpassung |
|--------------------|----------------------------------|--|
| 10 bis unter 20 kg | 150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen | Eine Dosiserhöhung auf 150 mg Lanadelumab alle 3 Wochen kann bei Patienten mit unzureichender Kontrolle der Attacken in Erwägung gezogen werden |
| 20 bis unter 40 kg | 150 mg Lanadelumab alle 2 Wochen | Eine Dosisreduktion auf 150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen kann bei Patienten, die unter einer Behandlung stabil attackenfrei sind, in Erwägung gezogen werden |
| 40 kg oder mehr | 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen | Eine Dosisreduktion auf 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen kann bei Patienten, die unter einer Behandlung stabil attackenfrei sind, in Erwägung gezogen werden |

Lanadelumab ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen.

Wenn eine Lanadelumab-Dosis versäumt wird, ist der Patient oder die Betreuungsperson anzuweisen, die Dosis so schnell wie möglich zu verabreichen. Das nachfolgende Dosierungsschema muss abhängig von der beabsichtigten Häufigkeit der Dosisgabe gegebenenfalls angepasst werden, um folgende Abstände zu gewährleisten:

- mindestens 10 Tage zwischen den Dosen für Patienten, die alle 2 Wochen eine Dosis erhalten,
- mindestens 17 Tage zwischen den Dosen für Patienten, die alle 3 Wochen eine Dosis erhalten,
- mindestens 24 Tage zwischen den Dosen für Patienten, die alle 4 Wochen eine Dosis erhalten.

Es ist nicht zu erwarten, dass das Alter Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Lanadelumab hat. Für Patienten ab 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.

Lanadelumab ist ausschließlich zur subkutanen (s. c.) Anwendung vorgesehen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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 das gestillte Kind 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.

Überdosierung

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 medizinisch bedeutsame Nutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.