

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lanadelumab (Takhzyro[®])

Takeda GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Plasma-Bradykinin-bildende Kaskade 9

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bzw.	Beziehungsweise
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
Ca.	Circa
cHMWK	cleaved high molecular weight kininogen (gespaltenes hochmolekulares Kininogen)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products (Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
F12	Faktor XII-Gen
FXII	Faktor XII
FXIIa	Aktivierter Faktor XII
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
HAE	Hereditary Angioedema (hereditäres Angioödem)
HAE-nC1-INH	Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor (hereditäres Angioödem mit normalen C1-INH-Werten)
HMWK	High molecular weight kininogen (hochmolekulares Kininogen)
HS3ST6	Heparansulfatglucosamin 3-O-sulfotransferase 1-Gen
IgG	Immunglobulin G
kg	Kilogramm
LTP	Long-term prophylaxis (Langzeitprophylaxe)
mg	Milligramm
MYOF	Myoferlin-Gen
NO	Stickstoffmonoxid
PZN	Pharmazentralnummer
SERPING1	Serin-Protease-Inhibitor-Gen 1

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16736298	EU/1/18/1340/004	300 mg	1 Fertigspritze mit 300 mg Injektionslösung
16736312	EU/1/18/1340/005	300 mg	2 Fertigspritzen mit 300 mg Injektionslösung
16736329	EU/1/18/1340/006	300 mg	6 Fertigspritzen mit 300 mg Injektionslösung
19061872	EU/1/18/1340/007	150 mg	1 Fertigspritze mit 150 mg Injektionslösung
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Lanadelumab (Takhzyro®) wird bei Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet (1).

Die erstmalige Zulassung von Lanadelumab durch die Europäische Kommission erfolgte am 22.11.2018 für Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE (2). Anschließend wurde Lanadelumab am 01.02.2019 erstmalig in Deutschland in Verkehr gebracht. Seitdem hat sich der Einsatz in der klinischen Praxis bewährt und mittlerweile stellt Lanadelumab eine etablierte und von den relevanten Leitlinien empfohlene Therapieoption für die Langzeitprophylaxe (*Long-term prophylaxis*, LTP) von Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren mit HAE dar (3, 4). Die bereits in der pivotalen Studie und ihrer offenen Extensionsstudie beobachtete sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab zur LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE wurde in der klinischen Praxis auch im Hinblick auf die Verlängerung des Dosierungsintervalls bestätigt (5-8).

Mit der Zulassungserweiterung von Lanadelumab, die am 15.11.2023 von der Europäischen Kommission erteilt wurde, steht nun betroffenen Kindern ab 2 bis < 12 Jahren erstmals vollumfänglich eine wissenschaftlich untersuchte, wirksame und sichere subkutane Therapie mit deutlich reduzierter Therapielast durch eine verminderte Applikationshäufigkeit in dieser Indikation zur Verfügung, unter Berücksichtigung der Vorgaben der Fachinformation zur qualitätsgesicherten Anwendung (9).

Hereditäres Angioödem

Das HAE ist eine seltene, hereditäre Erkrankung, die durch rekurrende Attacken von subkutanen und submukösen Schwellungen charakterisiert ist (3, 4, 10). Die in unregelmäßigen Abständen akut auftretenden Angioödeme können bis zu 7 Tage andauern und sich in allen Körperregionen manifestieren. Die klinische Ausprägung ist hinsichtlich Häufigkeit, Schwere und Lokalisation äußerst heterogen (10). Am häufigsten treten periphere Ödeme der Haut und gastrointestinale Ödeme auf, die mit abdominalen Krämpfen, Diarrhoe und Erbrechen einhergehen (11). Larynxödeme und eine damit induzierte Asphyxie sind die häufigste Todesursache bei unbehandelten HAE-Patienten, wobei die Mortalität insbesondere bei einem nicht-diagnostiziertem HAE sehr hoch ist. Obwohl diverse prädisponierende Faktoren wie unter anderem Traumata, schwankende Hormonspiegel (insbesondere erhöhter Östrogenspiegel), Infektionen und schwerer emotionaler Stress identifiziert wurden, treten die meisten akuten HAE-Attacken offenbar spontan auf (12). Die Symptome können in der frühen Kindheit beginnen und vor der Pubertät seltener auftreten, während die Anfälle in der Pubertät aufgrund hormoneller Veränderungen zunehmen können (3, 13, 14). Insgesamt sind die Krankheitsverläufe von HAE-Patienten jedoch individuell und können in unterschiedlichen Lebensphasen stark differieren. Anhand der vorliegenden Evidenz geht man allerdings derzeit davon aus, dass eine frühe symptomatische Manifestation mit einem schwereren klinischen Krankheitsverlauf assoziiert ist (15, 16)

Pathophysiologisch unterscheidet man zwischen Bradykinin- und Histamin-vermittelten Angioödemem, welche sich in ihrem klinischen Bild substanzial unterscheiden können und unterschiedliche Pathomechanismen besitzen (3, 11, 17, 18). Für HAE-Attacken ist das Gewebshormon Bradykinin der zentrale Mediator (10, 11, 19). Folglich zählt das HAE zu den Bradykinin-vermittelten Angioödemem und ist nicht durch Antihistaminika therapierbar.

Pathophysiologie des hereditären Angioödems

Ursächlich für das Bradykinin-vermittelte HAE ist in den meisten Fällen eine Mutation im Serin-Protease-Inhibitor-Gen 1 (*SERPING1*), welches den C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) kodiert und autosomal-dominant vererbt wird (12, 20-23). Aus diesem Grund haben Patienten eine eindeutige genetische Prädisposition, jedoch können auch in 20 – 25 % der Fälle *de novo*-Mutationen auftreten (24, 25). C1-INH ist ein Protease-Inhibitor der Serpin Superfamilie, der in verschiedenen Signalwegen, wie dem Komplementsystem, dem Kontaktsystem oder dem fibrinolytischen System involviert ist (23, 26). Die bisher 450 bekannten *SERPING1*-Mutationen führen entweder zu einem Mangel oder einer Dysfunktion von C1-INH, was in einer Anhäufung des Gewebshormons Bradykinin resultiert, das wiederum eine erhöhte Gefäßpermeabilität und die Entwicklung von Ödemem verursacht (27, 28).

Es gibt verschiedene Typen des HAE, die aufgrund einer veränderten C1-INH-Funktion auftreten. Der HAE-Typ I liegt vor, wenn kein oder nicht ausreichend C1-INH gebildet wird und tritt in ca. 85 % aller Fälle auf. Bei HAE-Typ II wird eine dysfunktionale Form des C1-INH synthetisiert (3, 11). Diese Form der Erkrankung wird bei ca. 15 % der HAE-Patienten beobachtet. Neben diesen beiden C1-INH-bedingten HAE-Typen, die auf einer dysfunktionalen C1-INH-Regulation beruhen, wurde ein C1-INH-unabhängiger HAE-Typ beschrieben, bei dem C1-INH in funktionsfähiger und normal exprimierter Form vorliegt (29-31). Dieser jüngst entdeckte Typ mit normalen C1-INH-Werten (HAE-nC1-INH, ehemals HAE-Typ III) ist äußerst selten und ist assoziiert mit diversen Mutationen, wie u. a. mit dem *F12*-, *Plasminogen*-, *Angiopoietin1*-, *Kininogen1*-, *MYOF*- und *HS3ST6*-Gen (3, 10, 12, 29). Die einzelnen Mutationen wurden bisher bei äußerst wenigen HAE-Patienten, teilweise lediglich einzelnen Familien dokumentiert und sind derweil nur unzureichend charakterisiert. Kinder betreffen diese genetischen Veränderungen noch seltener als die adoleszenten und adulten HAE-Patienten (3, 13). Auch der Krankheitsbeginn ist im Durchschnitt später und die Symptomatik setzt häufig erst im Erwachsenenalter ein.

Die charakteristische Angioödembildung des HAE hängt mit den Mediatoren des Kontaktsystems und des plasmatischen Kallikrein-Kinin-Systems zusammen (11, 19, 32). C1-INH reguliert beide Signalwege durch die Hemmung der Bildung von (Plasma-)Kallikrein und Gerinnungsfaktor Faktor XIIa. Die verminderte Expression bzw. verminderte Funktionalität des C1-INH führt zu einer vermehrten Aktivität des Enzyms (Plasma-)Kallikrein, welches die Freisetzung von Bradykinin induziert (33, 34). Dieses vasoaktive Kinin spielt eine bedeutende Rolle bei der Regulation der Gefäßpermeabilität. Als Folge tritt vermehrt intravasale Flüssigkeit ins Interstitium aus und führt zu nicht-inflammatorischer Ödembildung (11, 35).

Die gesteigerte Gefäßpermeabilität, die terminal das Angioödem bedingt, entsteht durch die Aktivierung der Plasma-Bradykinin-bildenden Kaskade, welche in Abbildung 2-1 schematisch veranschaulicht ist (10, 11, 26, 35). Initial erfolgt eine Aktivierung von Faktor XII (Hagemann-Faktor) zu Faktor XIIa. Der aktivierte Faktor XIIa konvertiert den Komplex *high molecular weight kininogen* (HMWK; hochmolekulares Kininogen)-Präkallikrein zu HMWK-Plasma-Kallikrein, welches in einem weiteren Schritt die enzymatische Spaltung von einem Kininogen (*high molecular weight kininogen*, HMWK) zu einem Kinin (*cleaved high molecular weight kininogen*, cHMWK; gespaltenes hochmolekulares Kininogen) induziert und in Folge dieser Spaltung Bradykinin freisetzt. Zudem erfolgt eine positive Rückkopplung, sodass im Weiteren noch mehr Faktor XII aktiviert wird.

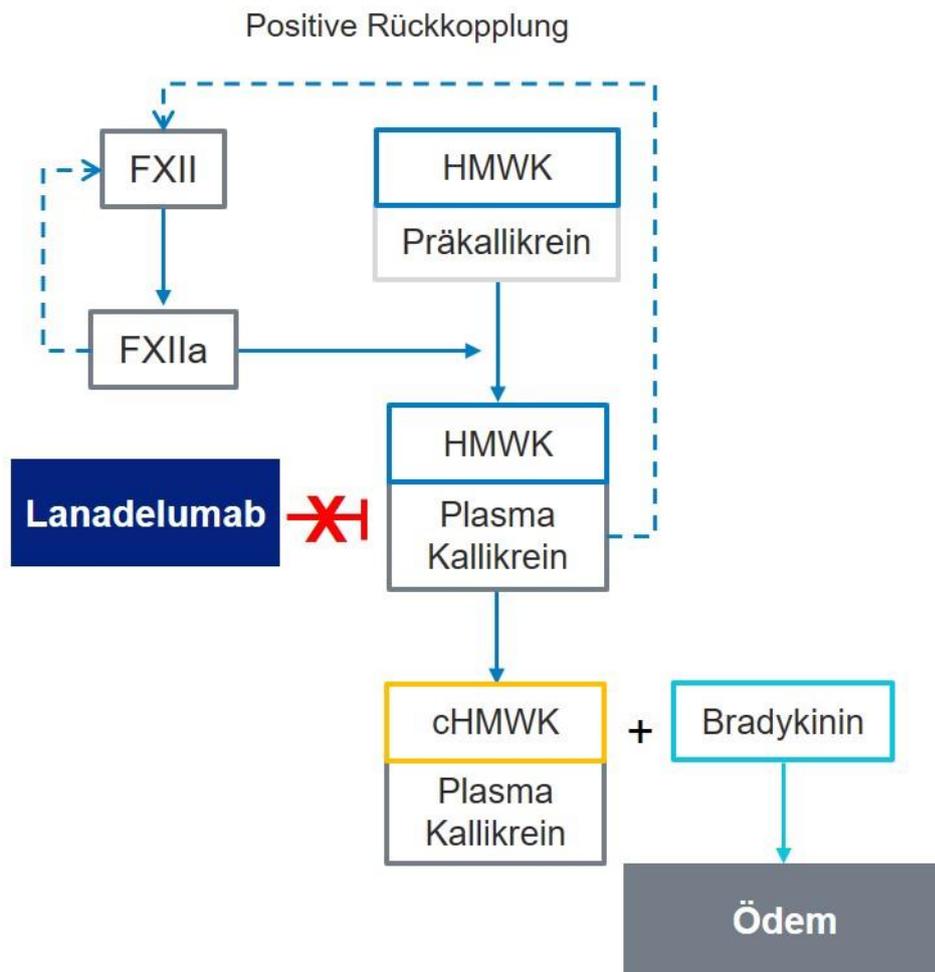


Abbildung 2-1: Plasma-Bradykinin-bildende Kaskade

(FXII: Faktor XII; FXIIa: aktivierter Faktor XII; HMWK: *high molecular weight kininogen* (hochmolekulares Kininogen); cHMWK: *cleaved high molecular weight kininogen* (gespaltenes hochmolekulares Kininogen))
(adaptiert nach Kaplan et al., 2010 (35)).

Freigesetztes Bradykinin bindet an den B2-Rezeptor, einem G-Protein-gekoppelten Rezeptor, der konstitutiv auf Endothelzellen exprimiert wird, wodurch eine komplexe intrazelluläre Signalkaskade aktiviert wird, und induziert so eine erhöhte vaskuläre Permeabilität mittels Öffnung interendothelialer Junction-Proteine und NO-Freisetzung (11, 36). Dies führt zur Ansammlung von Flüssigkeit im Interstitium und letztlich zu einer Schwellung sowie Schmerz im entsprechenden Gewebe. Bradykinin ist somit der zentrale Mediator von HAE-Attacken (10, 37, 38).

Wirkmechanismus von Lanadelumab

Lanadelumab ist ein vollhumaner, spezifischer, rekombinanter, monoklonaler Antikörper vom Isotyp IgG1 und wird in einer Ovarialzelllinie des Chinesischen Hamsters exprimiert. Die fehlende inhibierende Funktion von C1-INH wird durch die Gabe von Lanadelumab insofern gegenreguliert, als dass der Antikörper Plasma-Kallikrein selektiv bindet und dessen Funktion hemmt. Das Zymogen Präkallikrein oder andere Serinproteasen werden von Lanadelumab nicht inhibiert (26, 39). Die durch das Plasma-Kallikrein induzierte Proteolyse von HMWK zu cHMWK und Bradykinin wird demzufolge durch Lanadelumab inhibiert. Durch die Hemmung von Plasma-Kallikrein moduliert Lanadelumab zudem die positive Rückkopplung auf Faktor XII, wodurch im Weiteren eine pathologisch überschießende Aktivität des Kontaktsystems verhindert wird (siehe Abbildung 2-1) (10, 11, 26). Daten aus klinischen Studien belegen, dass Lanadelumab die Kallikrein-Aktivität hemmt, was mit einer signifikanten Reduktion von HAE-Attacken einhergeht (39).

Lanadelumab bietet mittels Inhibition der Plasma-Kallikrein-Aktivität einen effektiven und sicheren Therapieansatz als LTP bei wiederkehrenden Attacken des HAE. Daten aus klinischen Studien sowie Studien aus der deutschen Versorgungsrealität bestätigen, dass eine Behandlung mit Lanadelumab zu einer signifikanten Reduktion von HAE-Attacken führt und die Möglichkeit einer Attackenfreiheit, bei einer subkutanen Gabe alle 2 bzw. 4 Wochen, bietet, was mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht (5-8, 39). Es konnte darüber hinaus im Rahmen einer Studie aus dem deutschen Versorgungskontext gezeigt werden, dass die durch Lanadelumab vermittelte Attackenfreiheit auch bei bedeutend verlängertem Dosierungsintervall bestehen bleibt (7).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Lanadelumab sowie dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission für Lanadelumab bei Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) entnommen (1, 9).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: 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.	

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

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Lanadelumab sowie dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission für Lanadelumab bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken HAE entnommen (1, 2).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel sowie die Angaben zum Wirkmechanismus von Lanadelumab und zur Pathophysiologie des hereditären Angioödems in Abschnitt 2.1 basieren auf der Fachinformation von Lanadelumab und Literatur, die durch eine orientierende Literaturrecherche und zielgerichtete Freihandsuche identifiziert wurden, sowie Takeda-internen Unterlagen (1).

Die Informationen für Abschnitt 2.2 zum Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von Lanadelumab (Stand: November 2023) entnommen (1). Zudem wurden die jeweils der europäischen Zulassung zugrunde liegenden Dokumente hinzugezogen (9, 40, 41).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda Pharmaceuticals International AG. Fachinformation TAKHZYRO 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: November 2023]. 2023.
2. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 22.11.2018 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Takhzyro - lanadelumab", an orphan medicinal product for human use. 2018.
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Anotegui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961-90.
4. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hebert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:72.
5. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, Lumry WR, Magerl M, Maurer M, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy*. 2022;77(3):979-90.
6. 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.

7. Buttgerit T, Vera C, Weller K, Gutsche A, Grekowitz EM, Aykanat S, et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(10):3744-51.
8. Hahn J, Trainotti S, Wigand MC, Schuler PJ, Hoffmann TK, Greve J. Prospective Analysis in Patients With HAE Under Prophylaxis With Lanadelumab: A Real-life Experience. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(10):978-83.
9. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 15.11.2023 granting amending the marketing authorisation granted by Decision C(2018)7971(final) for “TAKHZYRO - lanadelumab”, an orphan medicinal product for human use. 2023.
10. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136-48.
11. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):216-29.
12. Santacroce R, D'Andrea G, Maffione AB, Margaglione M, d'Apolito M. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *J Clin Med*. 2021;10(9).
13. Wahn V, Aberer W, Aygoren-Pursun E, Bork K, Eberl W, Fasshauer M, et al. Hereditary angioedema in children and adolescents - A consensus update on therapeutic strategies for German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(8):974-89.
14. MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(5):420-7.
15. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric Hereditary Angioedema. *Clinical Pediatrics*. 2016;55(10):935-42.
16. Boyle RJ, Nikpour M, Tang ML. Hereditary angio-oedema in children: a management guideline. *Pediatric allergy and immunology*. 2005;16(4):288-94.
17. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelties in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(4):212-21; quiz two pages after page 21.
18. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo Journal International*. 2019;28(1):16-29.
19. Reshef A, Kidon M, Leibovich I. The Story of Angioedema: from Quincke to Bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):121-39.
20. Zuraw BL, Herschbach J. Detection of C1 inhibitor mutations in patients with hereditary angioedema. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;105(3):541-6.
21. Verpy E, Biasotto M, Brai M, Misiano G, Meo T, Tosi M. Exhaustive mutation scanning by fluorescence-assisted mismatch analysis discloses new genotype-phenotype correlations in angioedema. *American journal of human genetics*. 1996;59(2):308.
22. Davis Ar. C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. *Annual review of immunology*. 1988;6:595-628.
23. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C' 1-esterase. *The American journal of medicine*. 1963;35(1):37-44.
24. Lopez-Lera A, Garrido S, Roche O, Lopez-Trascasa M. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol*. 2011;49(1-2):18-27.
25. Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(6):1147-54.

26. 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.
27. Longhurst HJ, Bork K. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *British Journal of Hospital Medicine*. 2019;80(7):391-8.
28. Hahn J, Hoess A, Schuler P. Survey on hereditary angioedema in a German cohort. *Dermatol Res Skin Care*. 2018; 2 (1): 6-11. HOE; 2018.
29. Magerl M, Garmeniz AE, Maas C, Maurer M. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Update on Evaluation and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):571-84.
30. Konrad Bork S-EB, Petra Koch, Heiko Traupe. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356: 213–17.
31. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):546-50.
32. Curd J, Prograis Jr L, Cochrane C. Detection of active kallikrein in induced blister fluids of hereditary angioedema patients. *The Journal of experimental medicine*. 1980;152(3):742-7.
33. Nussberger J, Cugno M, Cicardi M, Agostoni A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1999;104(6):1321-2.
34. Nussberger J, Cugno M, Amstutz C, Cicardi M, Pellacani A, Agostoni A. Plasma bradykinin in angio-oedema. *The Lancet*. 1998;351(9117):1693-7.
35. Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(3):193-204.
36. Leeb-Lundberg LF, Marceau F, Müller-Esterl W, Pettibone DJ, Zuraw BL. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacological reviews*. 2005;57(1):27-77.
37. 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.
38. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbrán A, Rosenkranz B, Riedl M, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(6):532-41.
39. Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *N Engl J Med*. 2017;376(8):717-28.
40. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) Takhzyro (EMA/CHMP/313292/2023),. Procedure No EMEA/H/C/004806/X/0034/G. 2023.
41. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report on extension of marketing authorisation an extension of indication TAKHZYRO (EMA/CHMP/313292/2023). 2023.