

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lanadelumab (Takhzyro[®])

Takeda GmbH

Modul 3 B

*Routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des
hereditären Angioödems (HAE) ab 2 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 13.12.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	6
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.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	83
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Laborparameter bei HAE-Typ I und II.....	20
Tabelle 3-2: Übersicht der Arzneimittel zur Behandlung von HAE-Attacken.....	22
Tabelle 3-3: Berechnung der Prävalenz des HAE bei Kindern ab 2 bis < 12 Jahre in Deutschland.....	31
Tabelle 3-4: Berechnung der Inzidenz pro Jahr (2016 - 2021) des HAE bei Kindern ab 2 bis < 12 Jahre in Deutschland.....	33
Tabelle 3-5: Fünf-Jahresprognosen für die Prävalenz und Inzidenz des HAE bei Kindern ab 2 bis < 12 Jahre in Deutschland.....	34
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	35
Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation	36
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-9: Eingeschlossene Studien für die Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz des HAE bei Kindern.....	41
Tabelle 3-10: Eingeschlossene Studien für die Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz des HAE ohne Alterseinschränkung	42
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	64
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	64
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	65
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	66
Tabelle 3-19: Im Zusammenhang mit Lanadelumab berichtete Nebenwirkungen.....	78
Tabelle 3-20: EU Risk Management Plan – Maßnahmen zur Risikominimierung.....	81
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	84

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: HAE-Klassifikation	13
Abbildung 3-2: Übersicht der möglichen Symptome von HAE-Patienten.....	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AECT	Angioedema Control Test
AE-QoL	Angioedema Quality of Life Questionnaire
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
Bzw.	Beziehungsweise
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
C1-INH-IV	C1-Esterase-Inhibitor intravenös
C1-INH-SC	C1-Esterase-Inhibitor subkutan
C1r	Complement component 1r (Komplementfaktorkomponente 1r)
C1s	Complement component 1s (Komplementfaktorkomponente 1s)
Ca.	Circa
cHMWK	Cleaved high molecular weight kininogen (gespaltenes hochmolekulares Kininogen)
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products (Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden)
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
F12	Faktor XII-Gen
FXII	Faktor XII
FXIIa	Aktivierter Faktor XII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
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 (gespaltenes hochmolekulares Kininogen)
I.E.	Internationale Einheit
IgG	Immunglobulin G
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
LTP	Long-term prophylaxis (Langzeitprophylaxe)
mg	Milligramm
Mind.	Mindestens
NO	Stickstoffmonoxid
OD	Orphan Drug
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	Subkutan
SERPING1	Serin-Protease-Inhibitor-Gen 1
SGB	Sozialgesetzbuch
WAO	World Allergy Organization
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 gemäß Zulassung bei Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet (1).

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für das vorliegende Anwendungsgebiet von Lanadelumab bei Kindern im Alter von 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE definierte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet (2):

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe.

Gemäß der Einschätzung des G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs kommt unter Berücksichtigung der Therapieempfehlungen der identifizierten systematischen Leitlinien eine Langzeitprophylaxe (*Long-term prophylaxis*, LTP) mit C1-Esterase-Inhibitoren (C1-INH) für die Patienten mit HAE im Alter ab 2 bis < 12 Jahren in Betracht, sofern die alleinige Akutbehandlung der HAE-Attacken nicht mehr ausreichend ist (3, 4).

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 20.10.2021 im Rahmen der Vorbereitung des Nutzenbewertungsdossiers stattgefunden (Beratungsanforderung 2021-B-277) (2).

Das Ziel der Behandlung von Patienten mit einem hereditären Angioödem (HAE) ist die komplette Krankheitskontrolle und die Normalisierung des Patientenlebens (3). In den aktuellen relevanten Leitlinien wird empfohlen, Patienten bei jeder Visite erneut auf die Option einer Langzeitprophylaxe (*Long-term prophylaxis*, LTP) zu evaluieren und dabei sowohl Krankheitsaktivität, Krankheitslast, Krankheitskontrolle als auch die Patientenpräferenz zu berücksichtigen. Diese Therapie kann nicht nur die Anzahl, Dauer und Schwere der HAE-Attacken reduzieren, sondern diese potenziell komplett verhindern (5-8).

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

Nach Einschätzung des G-BA wird im Rahmen einer klinischen Studie für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitoren (C1-INH) als geeigneter Komparator erachtet. Demnach folgt der G-BA den Therapiehinweisen der identifizierten systematischen Leitlinien, wonach eine LTP mit dem Wirkstoff C1-INH für die Behandlung der pädiatrischen Patienten mit HAE empfohlen wird, sofern die alleinige Akutbehandlung der HAE-Attacken nicht mehr ausreichend ist (3, 4). Die routinemäßige C1-INH-Prophylaxe kann die Anzahl, Dauer und Schwere der HAE-Attacken reduzieren. Darüber hinaus sieht der G-BA in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien eine Therapie mit

dem Antifibrinolytikum Tranexamsäure als nachrangige Therapieoption für eine LTP von HAE-Attacken an.

In Deutschland sind zwei Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff C1-INH verfügbar, die zulassungsgemäß als LTP bei HAE indiziert sind. Zum einen C1-INH intravenös (C1-INH-IV) in Form des Fertigarzneimittels Cinryze 500 I.E.®, zugelassen zur Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen (ab 12 Jahren) sowie Kindern (ab 6 Jahren) und zum anderen C1-INH subkutan (C1-INH-SC) in Form des Fertigarzneimittels Berinert 2000/3000®, zugelassen zur Prävention von rezidivierenden hereditären Angioödemattacken bei Patienten ab 12 Jahren mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel (9, 10).

Der Wirkstoff C1-INH ist in der vorliegenden Indikation demnach erst ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen. Es besteht folglich eine Diskrepanz zwischen den in der vorliegenden Indikation zugelassenen und den in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln zur LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE. Basierend auf den Aussagen der Leitlinien definiert der G-BA für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe ferner einzig eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitoren als relevante Therapieoption.

Eine Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte generell, sofern nötig, auch neben einer entsprechenden LTP möglich sein.

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, als zVT erachtet unter Auswahl einer LTP mit einem C1-INH als geeigneten Komparator im Rahmen einer klinischen Studie.

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 der 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.

Nicht zutreffend.

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 basieren auf der Niederschrift der Beratung mit der Vorgangsnummer 2021-B-277 (2).

Die der Bestimmung der zVT zugrundeliegenden Leitlinien wurden der Evidenzsynopse des G-BA entnommen (4, 11). Entsprechende Aktualisierungen der zugrundeliegenden Leitlinien wurden darüber hinaus berücksichtigt (3).

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. Takeda Pharmaceuticals International AG. Fachinformation TAKHZYRO 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: November 2023]. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-277. 2021.
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui 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. Buttgereit 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. Takeda Manufacturing Austria AG. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: September 2022]. 2022.
10. CSL Behring GmbH. Fachinformation Berinert 2000/3000® [Stand: April 2022]. 2022.
11. 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.

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.

Hereditäres Angioödem

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene, hereditäre Erkrankung, die durch unvorhersehbare, rekurrende Attacken von subkutanen und submukösen Schwellungen charakterisiert ist (1-3). Die in unregelmäßigen Abständen akut auftretenden Angioödeme können bis zu sieben Tage andauern und sich in allen Körperregionen manifestieren. Hinsichtlich Häufigkeit, Schwere und Lokalisation ist die klinische Ausprägung äußerst heterogen (2). Am häufigsten treten periphere Ödeme der Haut und gastrointestinale Ödeme auf, die mit abdominalen Krämpfen, Diarrhoe und Erbrechen einhergehen können (4). Larynxödeme und eine damit induzierte Asphyxie sind die häufigste Todesursache bei unbehandelten HAE-Patienten, wobei die Mortalität insbesondere bei einem nicht diagnostizierten 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 Attacken offenbar spontan auf (5). 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 (1, 6-8). 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 (9, 10).

Pathophysiologisch unterscheidet man zwischen Bradykinin- und Histamin-vermittelten Angioödemem, welche sich in ihrem klinischen Bild substanzial unterscheiden können und unterschiedliche Pathomechanismen besitzen (1, 4, 11, 12). Für HAE-Attacken ist das Gewebshormon Bradykinin der zentrale Mediator (2, 4, 13). 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 (5, 14-17). Aus diesem Grund haben Patienten eine eindeutige genetische Prädisposition, jedoch können auch in 20 – 25 % der Fälle *de novo*-Mutationen auftreten (18, 19). C1-INH ist ein Protease-Inhibitor der Serpin Superfamilie, der in verschiedenen Signalwegen, wie dem Komplementsystem, dem Kontaktsystem oder dem fibrinolytischen System involviert ist (17, 20). Die bisher 450 bekannten *SERPING1*-Mutationen führen entweder zu einem Mangel oder einer Dysfunktion von C1-INH, was in einer Anhäufung des Gewebehormons Bradykinin resultiert, das wiederum eine erhöhte Gefäßpermeabilität und die Entwicklung von Ödemen verursacht (21, 22).

Es gibt zwei Hauptformen von HAE, die durch *SERPING1*-Genmutationen verursacht werden: HAE-Typ I ist häufiger und tritt bei ca. 85 % der Patienten aufgrund eines Mangels an C1-INH im Plasma auf. Weniger häufig bei ca. 15 % der Patienten liegt ein HAE-Typ II vor, dessen Krankheitsbild durch eine dysfunktionale Form des C1-INH ausgelöst wird, wobei die Plasmakonzentration von C1-INH im physiologischen oder sogar leicht erhöhten Bereich liegt (21). 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 (siehe Abbildung 3-1) (23-25). 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*-, *Angiopietin1*-, *Kininogen1*-, *MYOF*- und *HS3ST6*-Gen (1, 2, 5, 23). 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 (1, 6). Auch der Krankheitsbeginn ist im Durchschnitt später und die Symptomatik setzt häufig erst im Erwachsenenalter ein.

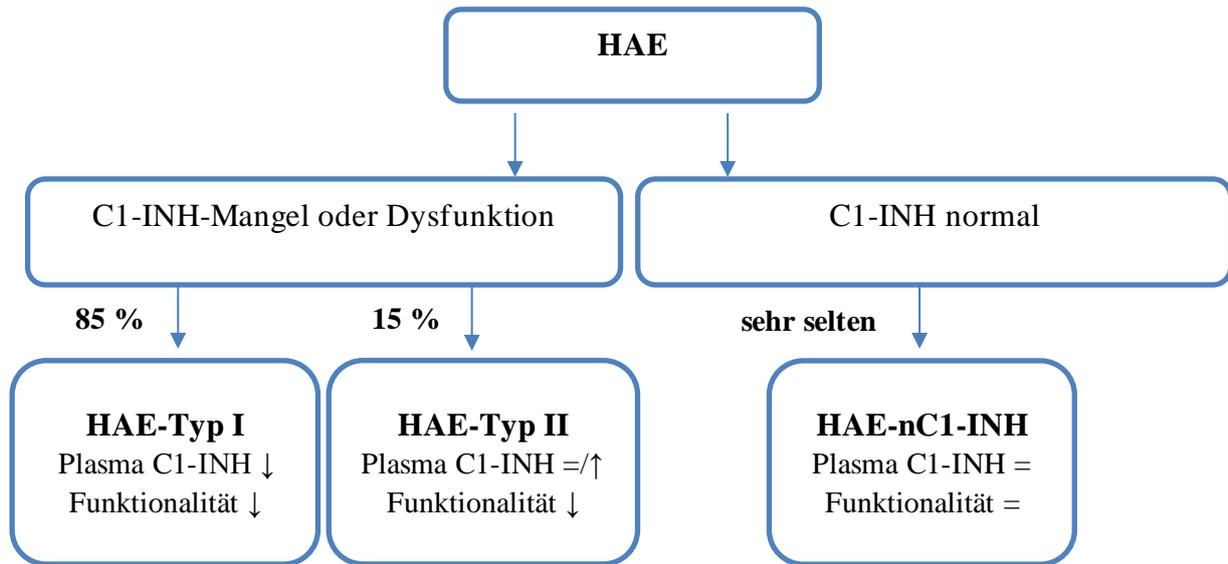


Abbildung 3-1: HAE-Klassifikation

Des Weiteren sind im Rahmen der Differentialdiagnostik Angioödeme bekannt, die durch die Einnahme von *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE)-Inhibitoren ausgelöst werden können (1, 2). Unter anderem ist das ACE mitverantwortlich für den physiologischen Abbau von Bradykinin. Eine Einnahme von ACE-Inhibitoren kann durch unzureichenden Bradykinin-Abbau akute Angioödeme im Kopf-Hals-Bereich provozieren und/oder eine bestehende HAE-Symptomatik verschlechtern (26, 27). Deswegen sind ACE-Inhibitoren bei HAE-Patienten kontraindiziert. Bei Kindern und Jugendlichen kommen ACE-Inhibitor-induzierte Angioödeme recht selten vor, vermutlich weil diese Wirkstoffklasse in dieser Patientenpopulation nicht häufig eingesetzt wird bzw. die Indikationsstellung nicht vorliegt (1, 7).

Wenn es nicht möglich ist die Ursachen der Erkrankung aufzuklären und sich die Ödeme nicht unter Einnahme von Antihistaminika verbessern (12, 28), wird die ödematöse Schwellung als ein idiopathisches Angioödem unklarer Genese eingestuft (11).

Aufgrund der vergleichsweisen Häufigkeit von HAE-Typ I und II, auch speziell bei Kindern, wird bei der weiteren Beschreibung der Erkrankung primär auf diese beiden HAE-Subtypen eingegangen (1, 6, 23). Das Anwendungsgebiet wurde im Zulassungsprozess seitens des CHMP, aufgrund des Wirkmechanismus, bewusst für das HAE im Allgemeinen extrapoliert, weshalb die Zulassung von Lanadelumab zur routinemäßigen HAE-Prophylaxe auch den seltenen C1-INH unabhängigen HAE-Typ (HAE-nC1-INH, ehemals HAE-Typ III) umfasst (29).

C1-INH ist ein Serin-Protease-Inhibitor, der vor allem in Hepatozyten gebildet wird (12). Dieser ist hauptverantwortlich für die Inhibition verschiedener Proteasen des Komplementsystems (einschließlich C1r und C1s), Proteasen des Kontaktsystems (Plasma-Kallikrein, Koagulationsfaktor XIIa) und der Fibrinolyse (1). Letztendlich führt sowohl die verringerte Bildung von C1-INH (HAE-Typ I), als auch die Expression von dysfunktionalem C1-INH (HAE-Typ II) zu einer unkontrollierten Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems (2, 20). Zunächst 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. Dieses bindet an den B2-Rezeptor, einem G-Protein-gekoppelten Rezeptor, der konstitutiv auf Endothelzellen exprimiert wird, wodurch eine komplexe intrazelluläre Signalkaskade aktiviert wird, und vermittelt hierdurch eine erhöhte vaskuläre Permeabilität mittels Öffnung interendothelialer Junction-Proteine sowie NO-Freisetzung (4, 30). Die erhöhte Gefäßpermeabilität führt schließlich zu einem verstärkten Austritt von intravasaler Flüssigkeit und damit zur Bildung der für HAE charakteristischen Ödeme (1, 2, 31).

Wodurch genau die wiederkehrenden, spontan auftretenden Attacken ausgelöst werden und welche Faktoren die teils sehr unterschiedlichen Lokalisationen und Variabilitäten der Ödeme bedingen, ist weitgehend unklar. Ein Zusammenhang von lokalen Traumata (Zahnoperationen, Tonsillektomien, Inkubation, Druck), psychischem Stress, Temperaturschwankungen, Infektionskrankheiten (u.a. grippale Infekte, Erkältungskrankheiten), Menstruation und Ovulation mit akut auftretenden Ödemen ist jedoch feststellbar. Zusätzlich kann die Anzahl der Ödemattacken durch Pharmaka (u.a. ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten) oder durch hormonelle Antikonzeptiva oder Östrogene verstärkt werden (1, 2, 12). Insgesamt ist jedoch zu konstatieren, dass die Laborwerte des C1-INH weder einen Rückschluss auf die Schwere der Attacken noch auf die Häufigkeit zulassen (12).

Klinische Manifestation des hereditären Angioödems

Vor dem Auftreten der charakteristischen HAE-Symptomatik zeigen viele Patienten bestimmte Prodromi wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, stärkeres Durstgefühl, aggressive oder depressive Stimmung, Muskel- oder Gelenkschmerzen sowie einen typischen rot-girlandenförmig umrandeten Hautausschlag (*Erythema marginatum*) (12, 21). Ein HAE kann sich mit einem oder mehrerer der folgenden Symptome manifestieren (siehe Abbildung 3-2).

Symptome und Merkmale

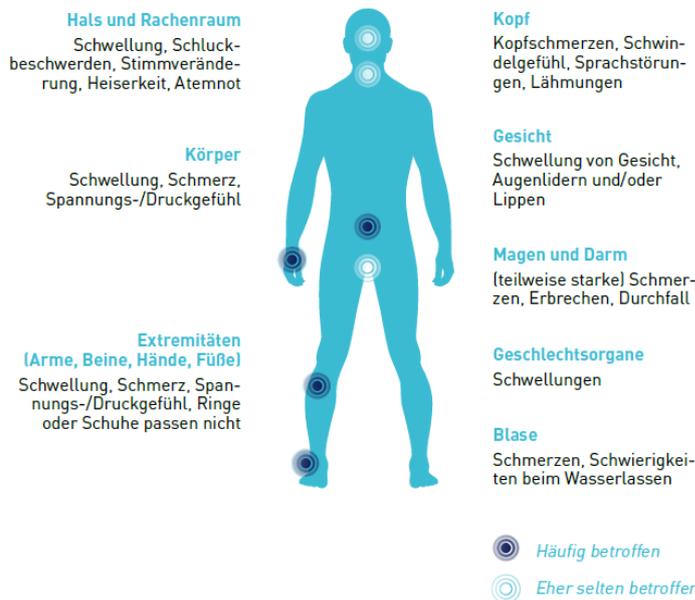


Abbildung 3-2: Übersicht der möglichen Symptome von HAE-Patienten (Takeda-interne Abbildung)

Die nicht juckenden Ödeme manifestieren sich hauptsächlich im Gesicht, an Händen und Füßen sowie im Genitalbereich. 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 abdominalen Schmerzen und Erbrechen. Darüber hinaus können die massive Flüssigkeitsextravasation an der Darmwand und Begleiterscheinungen wie Aszites sowie ein hoher Flüssigkeitsverlust durch Erbrechen und/oder Durchfall bei den Patienten im schlimmsten Fall zu einem hypovolämischen Schockzustand führen (32). Gastrointestinale Attacken inklusive Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen gehören zu den am häufigsten berichteten Initialsymptomen bei Kindern (33). Laut einstimmiger Expertenmeinung bleibt eine Vielzahl an Patienten aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Überschneidung der Symptome mit anderen Erkrankungen, jedoch undiagnostiziert (34). Nicht selten kommt es infolge der Akuität gastrointestinaler Schmerzen zu vermeidbaren explorativen Laparotomien in Anbetracht des Verdachts eines „akuten Abdomens“ bzw. einer Appendizitis. Bei nicht diagnostizierten Patienten ist zudem die Gefahr des Erstickens durch ein Larynx-Ödem besonders hoch (35). Mehr als 50 % der HAE-Patienten erleiden eine potenziell tödliche Kehlkopfattacke (2, 36).

Obwohl laryngeale HAE-Attacken im Vergleich zu Ödemen an anderen Körperteilen seltener auftreten, liegt das Sterberisiko bei 25 %, wenn keine rechtzeitige medizinische Behandlung erfolgt (37). Eine Analyse von Sterblichkeitsraten bei 728 Patienten mit HAE aufgrund einer C1-INH-Defizienz hat gezeigt, dass von 214 verstorbenen Patienten 70 Patienten aufgrund eines Larynx-Ödems verstarben. Nicht diagnostizierte Patienten hatten in dieser Studie ein neunfach höheres Sterberisiko (38). Bei einer im Vereinigten Königreich durchgeführten Prüfung wurden 55 HAE-bedingte Todesfälle in 33 Familien registriert (39). Zudem wird bei laryngealen HAE-Attacken empfohlen, sofort nach der eigenständigen Einnahme einer Akuttherapie ein Krankenhaus aufzusuchen, wobei eine stationäre Aufnahme nötig sein kann (1). In einer Untersuchung von Patienten mit Larynx-Ödemen zeigte sich, dass die Patienten am häufigsten zwischen ihrem 20. und 50. Lebensjahr einen letalen Verlauf hatten, aber auch bei Kindern kann es zum Tod durch Erstickung kommen (38). Aufgrund des kleineren Durchmessers der oberen Atemwege sind Kinder prinzipiell durch ein erhöhtes Erstickungsrisiko im Falle einer laryngealen HAE-Attacke gefährdet (40, 41). Insbesondere diese potentiell lebensbedrohlichen HAE-Attacken am Kehlkopf erhöhen die Angst und steigern die Sorgen bei Patienten und Familien (38). Die Gefahr, dass die erste Episode eines Larynx-Ödems tödlich verlaufen kann, muss auch den Angehörigen bekannt sein.

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 und sich die Anzahl an Attacken während einer Schwangerschaft verändern kann (36, 42).

Neben lebenseinschränkenden 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 (einen Wert von 8 - 10 von 10 möglichen Punkten) und 48 % gaben gar an, sich keinen stärkeren Schmerz vorstellen zu können (32). In derselben Studie wurde gezeigt, 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.

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 zusätzlich erschwert (8, 43). Eine Diagnoseverzögerung bedeutet für viele Patienten unter schmerzhaften und potenziell lebensgefährlichen Symptomen leiden zu müssen, die nicht effektiv behandelt werden. Darüber hinaus kann die Behandlung mit nicht wirkungsvollen Therapien zur Belastung durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen führen. Laut einer Studie mit insgesamt 333 HAE-Patienten aus den Vereinigten Staaten von Amerika (*United States of America*, USA), dem Vereinigten Königreich, 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 (44). 65 % der Patienten wurden mit Allergien (38 %) oder Appendizitis (17 %) fehldiagnostiziert. Zudem unterzogen sich 24 % der europäischen Befragten einer unnötigen Operation, wie unter

anderem einer Appendektomie. Für den deutschen Versorgungskontext konnte eine Arbeit darlegen, dass HAE-Patienten 2,5-mal häufiger einer abdominalen Bauchoperationen einschließlich gynäkologischer und urologischer Eingriffe unterzogen wurden im Vergleich zu Nicht-Erkrankten (45). Appendektomien wurden doppelt so oft und Gastroskopien 2,3-mal häufiger durchgeführt als in der Kontrollgruppe. Die Anzahl der invasiven Eingriffe korrelierte mit dem Zeitraum zwischen dem Auftreten der Symptome und der Diagnose (Anzahl der Jahre), was auch in der deutschen Versorgungsrealität auf unnötige und vermeidbare invasive Behandlungen aufgrund einer nicht gestellten HAE-Diagnose und mangelndem Krankheitsbewusstsein schließen lässt.

Häufigkeit und Schwere der HAE-Attacken

Die Frequenz der wiederkehrenden Ödemattacken kann interindividuell von Patient zu Patient und auch im Verlauf der Erkrankung intraindividuell sehr unterschiedlich sein. So können über längere Zeiträume gar keine Attacken, weniger als eine Attacke pro Jahr oder mehrere Attacken pro Woche auftreten (8). Eine Studie in den USA mit 457 HAE-Patienten zeigte, dass Patienten durchschnittlich 27 Attacken pro Jahr erleben (46). 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 (47). Eine Online-Umfrage mit 63 HAE-Patienten ergab, dass die Symptome bei einigen Patienten so schwer waren, dass sie im Durchschnitt 4,7-mal pro Jahr die Notaufnahme aufsuchen mussten (48). Für Kinder < 12 Jahre konnte eine retrospektive Rezeptdatenanalyse für Deutschland aus dem Jahr 2023, die die Verordnungen von HAE-spezifischen Arzneimitteln und Begleitmedikationen analysierte, aufzeigen, dass diese vor der ersten HAE-Verordnung eine Analgetika-Verordnungsrate von 67 % vorwiesen (49).

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 (2, 50, 51). Bisher gibt es keine verlässlichen Labormarker, die Rückschlüsse auf den Schweregrad oder die Häufigkeit der nächsten Attacken zulassen.

Auch das Alter der Patienten bei Einsetzen der Symptomatik oder Diagnose der Erkrankung variiert stark. Meist manifestiert sich die HAE-Erkrankung jedoch während der ersten beiden Lebensdekaden. Der berichtete Symptombeginn liegt zwischen 4,4 und 18 Jahre (52). Für Deutschland zeigte eine Studie, dass das mittlere Alter beim Einsetzen der ersten Symptome 11,2 Jahre (SD \pm 7,7 Jahre, Bereich: 1 - 40 Jahre) beträgt (36). In dieser Studie traten klinische Symptome bei 107 von 209 HAE-Patienten während der ersten und bei 79 Patienten in der zweiten Lebensdekade auf. Bei 23 Patienten manifestierte sich die Erkrankung später, während wiederum bei 15 Patienten schon im ersten Lebensjahr Symptome beobachtet wurden. In seltenen Fällen wurde auch bereits bei Neugeborenen ein *Erythema marginatum* als erstes Anzeichen für ein HAE beschrieben (33). 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. Ein früherer Bericht aus den USA konnte dagegen darlegen, dass fast die Hälfte der Patienten bereits im Alter von 6 Jahren charakteristische Symptome aufwiesen, wobei der Schweregrad dieser zumeist gering war (53). Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine ungarische Studie, gemäß derer die erste Attacke im mittleren Alter von 6,6 Jahren beobachtet wurde, wobei eine Spanne von insgesamt 4 bis 11 Jahren zu Grunde lag (54). In weiteren publizierten Fallserien aus Dänemark und Spanien betrug das mittlere Alter des HAE-Symptombeginns wiederum ca. 9,5 Jahre und respektive ca. 12,5 Jahre (55, 56). Diese Zahlen basieren primär auf diagnostizierten Fällen und können daher Patienten mit leichter oder asymptomatischer Erkrankung übersehen, obwohl die spanische Fallserie eine Reihe von asymptomatischen Personen umfasste. Während bei den meisten Patienten die Symptome in der Kindheit und Jugend auftreten, wurde auch über abdominelle und kutane Attacken bei Kindern im Alter von nur einem Jahr berichtet sowie über laryngeale Attacken bei Kindern im Alter von nur drei Jahren (31, 32, 54). Selbst ein Bericht über eine klinische Manifestation bereits *in utero* wurde publiziert (57). Daneben bleibt aber auch ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten in diesen Lebensphasen asymptomatisch. Anhand der vorliegenden Evidenz wird derzeit davon ausgegangen, dass eine frühe symptomatische Manifestation mit einem schwereren klinischen Krankheitsverlauf assoziiert ist (9, 10).

Durch die Unvorhersehbarkeit der Schwere und Dauer der Attacken kommt es zudem zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität der Patienten. HAE-Attacken beeinträchtigen den Alltag der Patienten deutlich, da sie ihren Aufgaben schlecht oder gar nicht nachkommen können, sich nicht um Angehörige kümmern können oder sogar selbst Unterstützung benötigen (8). Zudem müssen Patienten mit einer akuten HAE-Attacke häufig mehrere Tage der Arbeit oder Schule fernbleiben (58). Bei Schülern kann die Erkrankung demnach einen starken negativen Einfluss auf die schulischen Leistungen und auf die Gestaltung ihrer Freizeit haben (58, 59). Des Weiteren können Ödeme im Gesicht zur Entstellung der Patienten führen, weshalb diese dann nur ungern das Haus verlassen. Da HAE-Attacken potenziell durch viele verschiedene Faktoren ausgelöst werden können, ändern Betroffene teilweise ihre Lebensgestaltung, um das Risiko von Attacken zu verringern. Beispielsweise treiben betroffene Kinder in der Regel keinen Sport, um Attacken-induzierende Traumata infolge von Kontaktsportarten oder emotionalem Stress zu vermeiden. Zudem entwickeln viele Patienten eine starke Angst vor unvorhersehbaren künftigen Attacken (8, 60).

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 u.a. an, dass sie eine große Angst vor künftigen Attacken, vor dem Verreisen und der Vererbung von HAE an ihre Kinder haben (8). Aus diesen Gründen sehen einige weibliche HAE-Patienten 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, was laut Studienautoren im Vergleich zu bereits veröffentlichten HADS-Daten für die deutsche Allgemeinbevölkerung zum Zeitpunkt der Datenerhebung einen größeren Prozentsatz der HAE-Patienten mit klinisch bedeutsamen Angstzustände darstellte (8). Eine Erhebung einer

großen internationalen Stichprobe von 242 HAE-Patienten zeigte, dass trotz der verfügbaren Akut- und Langzeittherapien weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität festzustellen war (60). Die Lebensqualität ist weiterhin stark beeinträchtigt. Auch in dieser Studie berichteten 38,0 % bzw. 17,4 % der Studienteilnehmer über mäßige bis schwere Angstzustände und Depressionen, die anhand des HADS-Tests gemessen wurden. Eine aktuelle Studie aus einem deutschen HAE-Zentrum bestätigt, dass weiterhin Depressionen bei 13,5 % und Angstzustände bei 43,2 % der Patienten gemäß HADS-Scores vorliegen (61). Es konnte im Rahmen dieser Studie ebenso aufgezeigt werden, dass Patienten mit einer LTP sowohl eine signifikant bessere Krankheitskontrolle (gemessen mittels AECT, Angioedema Control Test) sowie Lebensqualität (gemessen mit AE-QoL, Angioedema Quality of Life Questionnaire) aufwiesen, als auch signifikant niedrigere Werte für Depression und Angst (gemessen mit HADS) zeigten im Vergleich zu Patienten, die nur mit einer bedarfsgerechten Akuttherapie behandelt wurden.

Zusätzlich zu den Einschränkungen der Patienten, sind auch Angehörige direkt oder indirekt von der Erkrankung betroffen. Insbesondere junge 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 (58). Dabei gaben Patienten mit mindestens einer HAE-Attacke pro Woche an, dass ihre Angehörigen durchschnittlich 10,1 Tage Urlaub in den letzten 6 Monaten nehmen mussten. Auch in einer neuen internationalen Studie, die auch deutsche Patienten einschloss, berichteten Angehörige bzw. Betreuungspersonen pädiatrischer HAE Patienten (< 18 Jahren) über eine deutliche Belastung durch die HAE-Attacken, die resultierenden Schulversäumnisse sowie durch den erforderlichen Betreuungsaufwand (62).

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.

Diagnostik des hereditären Angioödems

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 schmerzhaft gastrointestinale Attacken, Auftreten von Larynx-Ödemen sowie ein fehlendes Ansprechen der Ödeme auf Antihistaminika, Glukokortikoide oder Epinephrin sein (1, 3, 6, 12). 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 im normalen physiologischen Bereich oder sogar leicht erhöht, die C1-INH-Aktivität und der C4-Spiegel jedoch stark erniedrigt. Bei einer schwierigen Diagnose sollte eine genetische Untersuchung der Patienten stattfinden. Genetische Tests erhöhen die Diagnosesicherheit bei Kindern und sind angezeigt, wenn die biochemischen Laborparameter unschlüssig sind und eine genetische Mutation eines Elternteils bekannt ist.

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.			

Charakterisierung der Zielpopulation

Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Patienten ab 2 bis < 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE), für die eine routinemäßige Prophylaxe indiziert ist (63).

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.

Auch wenn die Manifestation des hereditären Angioödems (HAE) im frühen Kindesalter seltener auftritt als bei Jugendlichen und Erwachsenen, so führt die Erkrankung bei Patienten mit bereits beginnender Symptomatik vor der Pubertät und einem schweren klinischen Verlauf, angezeigt durch eine hohe Krankheitsaktivität mit unzureichender Krankheitskontrolle, und einer verminderten Lebensqualität zu einem hohen, unzureichend gedeckten Versorgungsbedarf (1, 3, 6, 12, 36, 52). Je früher betroffene Kinder symptomatisch werden, desto schwerer ist der weitere klinische Verlauf, anhand der aktuellen medizinischen Erkenntnisse, zu erwarten (9, 10). In diesen Fällen ist eine für den Patienten leicht zu verabreichende und gut zu tolerierende Langzeitprophylaxe (*Long-term prophylaxis*, LTP) von bedeutender Relevanz.

Therapie des hereditären Angioödems

HAE-Attacken sind sehr variabel und können sich an diversen Körperstellen und in unterschiedlicher Schwere manifestieren. In den oberen Atemwegen können sie zur Erstickung führen, im Abdomen sind sie besonders schmerzhaft und schwächend, während periphere Attacken, z. B. an den Extremitäten, zu multiplen Funktionseinschränkungen führen können. All diese beschriebenen Komplikationen können durch die Anwendung einer bedarfsgerechten Akuttherapie reduziert werden. Gemäß dem etablierten Therapiealgorithmus soll für alle Attacken eine bedarfsgerechte Akuttherapie in Betracht gezogen werden. Mit diesem Therapieprinzip kann jedoch keine vollständige Krankheitskontrolle und Normalisierung des

Lebens der Patienten erreicht werden (1). Derzeit kann dieses Therapieziel nur durch eine routinemäßige LTP erreicht werden. Das Therapiekonzept einer kontinuierlichen Dauertherapie kann die Anzahl, Dauer und Schwere der HAE-Attacken reduzieren, sowie diese potenziell auch komplett verhindern (64).

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 (1). Die Indikationsstellung für die Einleitung einer LTP bei betroffenen Kindern und Jugendlichen folgt den gleichen Kriterien wie bei Erwachsenen. In der LTP des HAE stehen zum aktuellen Zeitpunkt neben Lanadelumab (Takhzyro®), C1-Esterase-Inhibitoren (C1-INH; Cinryze 500 I.E.® und Berinert 2000/3000®), Berotralstat (Orladeyo® 150 mg Hartkapseln) sowie Tranexamsäure (Cyklokapron® 500 mg Filmtabletten) zur Verfügung (63, 65-68). Abhängig von Darreichungsform und Applikationsweg ist C1-INH sowohl ab 6 Jahren (intravenös, C1-INH-IV; Cinryze 500 I.E.®) als auch ab 12 Jahren (subkutan, C1-INH-SC; Berinert 2000/3000®) zugelassen. Berotralstat ist zulassungskonform für Patienten ab 12 Jahren verfügbar. Der Einsatz von Tranexamsäure hat keine zulassungsrelevanten Alterseinschränkungen. Das Antifibrinolytikum Tranexamsäure spielt in der vorliegenden Indikation zur Vorbeugung des Auftretens von Ödemen bei HAE in der Versorgungsrealität allerdings keine Rolle und wird von den relevanten klinischen Leitlinien eindeutig als nachrangige Therapieoption eingestuft. Tranexamsäure soll nur angewendet werden, sofern andere LTP-Optionen nicht verfügbar sind (1, 3).

Tabelle 3-2: Übersicht der Arzneimittel zur Behandlung von HAE-Attacken

Wirkstoffklasse (Art der Verabreichung)	Arzneimittel	Pharmazeutischer Unternehmer	Bedarfsgerechte Akuttherapie	Langzeit- prophylaxe
Anti-Plasma- Kallikrein- Antikörper Lanadelumab (subkutan)	Takhzyro ^{®a}	Takeda	-	ab 2 Jahren
Bradykininrezeptor Typ 2 (B2)- Antagonist Icatibant (subkutan)	Firazyr ^{®b}	Takeda	ab 2 Jahren	-
C1-INH (intravenös)	Berinert ^{®c}	CSL Behring	Keine Altersbeschränkung	-
C1-INH (subkutan)	Berinert 2000/3000 ^{®d}	CSL Behring	-	ab 12 Jahren
C1-INH (intravenös)	Cinryze 500 I.E. ^{®e}	Takeda	ab 2 Jahren	ab 6 Jahren
C1-INH (intravenös)	Ruconest ^f	Pharming	ab 2 Jahren	-
Plasma-Kallikrein- Inhibitor Berotralstat (oral)	Orladeyo ^{®g}	BioCryst	-	ab 12 Jahren
Antifibrinolytikum Tranexamsäure (oral)	Cyklokapron ^{®h,i}	Viatris Healthcare	-	Keine Altersbeschränkung

a: TAKHZYRO wird bei Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet (63).

b: Firazyr ist angezeigt für die symptomatische Behandlung akuter Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel indiziert (69).

c: Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE) Therapie und vor einem Eingriff durchgeführte Prophylaxe des akuten Schubes (70).

d: Berinert 2000/3000[®] ist als subkutane Injektion zur Prävention von rezidivierenden hereditären Angioödemattacken bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel zugelassen (66).

e: Cinryze 500 I.E.[®] 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.[®] 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

Wirkstoffklasse (Art der Verabreichung)	Arzneimittel	Pharmazeutischer Unternehmer	Bedarfsgerechte Akuttherapie	Langzeit- prophylaxe
<p>Schutz bieten, oder bei Patienten, die sich mit wiederholten Akutbehandlungen nur unzureichend therapieren lassen (65).</p> <p>f: Ruconest wird zur Behandlung von akuten Angioödem-Anfällen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (ab 2 Jahren) mit hereditärem Angioödem (HAE) aufgrund eines C1-Esterase-Inhibitormangels angewendet (71).</p> <p>g: Orladeyo® wird angewendet bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE) (67).</p> <p>h: Cyklokapron® ist zugelassen zur Vorbeugung des Auftretens von Ödemen bei hereditärem Angioödem (Schwellungsneigung im Unterhautgewebe an verschiedenen Körperstellen sowie Schleimhäuten, einschließlich Kehlkopf und Rachen) (69).</p> <p>i: Gemäß relevanter Leitlinien als nachrangige Therapieoption eingestuft. Tranexamsäure soll nur angewendet werden, sofern andere LTP-Optionen nicht verfügbar sind (1, 3).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Langzeitprophylaxe des hereditären Angioödems

Der Wirkungsmechanismus der intravenös (i.v.) oder subkutan (s.c.) applizierten C1-INH-Therapie ist eine Substitution des fehlenden oder dysfunktionalen C1-INH-Proteins durch das exogene C1-INH. Die Gabe von C1-INH hemmt die Kallikrein-Kinin-Kaskade und somit die überschießende Freisetzung von Bradykinin. Der Plasma-Kallikrein-Inhibitor Berotralstat hemmt die Serinprotease Plasma-Kallikrein, die HMWK spaltet und infolgedessen Bradykinin freisetzt. Tranexamsäure wirkt hingegen über die Hemmung der Plasminogenaktivierung, was wiederum zu einer verringerten Freisetzung vasoaktiver Peptide wie z. B. Bradykinin oder Histamin führt.

Das Therapieziel der LTP ist es, die Bradykinin-vermittelten Attacken von HAE-Patienten zu verhindern bzw. eine möglichst lange Zeit ohne Attacken zu erzielen.

Limitationen der vorhandenen Therapieoptionen für pädiatrische HAE-Patienten ab 2 bis < 12 Jahre

Viele verfügbare Arzneimittel sind lediglich für die Akuttherapie von HAE-Attacken zugelassen. 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 reaktive Form der Therapie nur einen kurzfristigen Effekt für den Patienten und die Lebensqualität bleibt trotz Behandlung eingeschränkt. Bei HAE-Patienten können selbst wenige Attacken bereits ein hohes Maß an Angst und Schamgefühl auslösen, was bei einer alleinigen Akutbehandlung dazu führt, dass sich dieser Zustand kaum verbessert und die Patienten ihr vielschichtiges Vermeidungsverhalten nicht ablegen (60). Eine zusätzliche Rolle spielt die Unvorhersehbarkeit der Attacken. Das Therapieziel einer vollständigen Krankheitskontrolle und die Normalisierung des Lebens der Patienten kann mit diesem therapeutischen Konzept nicht erreicht werden.

Derzeit kann das in den relevanten Leitlinien formulierte Therapieziel nur durch eine routinemäßige LTP erreicht werden, die die Anzahl, Dauer und Schwere der HAE-Attacken reduziert, sowie diese potenziell auch komplett verhindert und so die Lebensqualität der

Patienten normalisiert. Für die routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Patienten ab 2 bis < 12 Jahren sind allerdings gemäß ihrer Zulassung der C1-INH in Form des intravenös zu verabreichenden Fertigarzneimittels Cinryze 500 I.E.[®] nur partiell für Kinder ab 6 Jahren sowie Tranexamsäure als Fertigarzneimittel Cyklokapron[®] 500 mg Filmtabletten verordnungsfähig. Bei einer genetisch bedingten Erkrankung mit einer auf viele Jahre ausgerichteten LTP, welche bereits bei einigen Patienten im Kindesalter initiiert wird, ist ein günstiges Sicherheitsprofil und eine einfache Anwendung von besonderer Relevanz.

In der prophylaktischen Behandlung von Kindern mit HAE orientieren sich die Kliniker an den internationalen systematischen, evidenzbasierten Leitlinien, die die bisher generierte Evidenz auch bei pädiatrischen Patienten beschreiben und konkrete Therapieempfehlungen geben (1, 3). Darüber hinaus existiert eine nationale AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.)-Therapieleitlinie gemäß AWMF-Klassifikation auf S1-Niveau von Ende 2018 mit Gültigkeit bis 2023, die im deutschen Versorgungskontext aufgrund eingeschränkter Aktualität für die Therapieentscheidung eher eine untergeordnete Rolle einnimmt (12). Speziell für pädiatrische HAE-Patienten existieren zudem eine internationale konsensbasierte Leitlinie sowie eine aus dem deutschsprachigen Raum stammende konsensbasierte Leitlinie aus den Jahren 2017, respektive 2020, die die Behandler unterstützend heranziehen (6, 52). Ergänzend zu den definierten Parametern der WAO/EAACI-Leitlinie zur Indikationsstellung einer LTP bei HAE, konkretisiert die konsensbasierte Leitlinie aus dem deutschsprachigen Raum die Empfehlung für eine LTP bei Kindern mit mehr als zwei Anfällen pro Monat und einem Mindestalter von 2 Jahren (6).

Grundsätzlich empfehlen die identifizierten relevanten Leitlinien für pädiatrische HAE-Patienten einheitlich die Behandlung mit einem C1-INH aufgrund der hohen klinischen Wirksamkeit und des positiven Sicherheitsprofils. Die C1-INH sind auf Grundlage randomisierter, Placebo-kontrollierter Studien (Cinryze 500 I.E.[®], ab 6 Jahren: CHANGE 1 Part B bzw. LEVP2005-1B, NCT01005888 (72-74); Berinert 2000/3000[®], ab 12 Jahren: COMPACT, NCT01912456 (75-78)), und ihrer offenen Verlängerungsstudien mit langer Beobachtungsdauer zugelassen (Cinryze 500 I.E.[®], ab 6 Jahren: CHANGE 3 bzw. LEVP2006-4, NCT00462709 (73, 74, 79); Berinert 2000/3000[®], ab 12 Jahren: COMPACT-OLE, NCT02316353 (80, 81)).

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer C1-INH-Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bei HAE-Patienten ab 2 bis < 12 Jahren ist bisher nur sehr wenig untersucht. In den durchgeführten klinischen Studien zur LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE nahmen nur wenige Patienten dieser Altersgruppe teil.

Im Rahmen einer Subgruppenanalyse des CHANGE-Studienprogramms, die den Einsatz der intravenösen C1-INH-Therapie (C1-INH-IV; Cinryze 500 I.E.[®], Takeda) bei pädiatrischen HAE-Patienten untersuchte, konnten 4 Studienteilnehmer im Alter von 9 bis 17 Jahren in der zulassungsrelevanten Cross-Over Studie CHANGE 1 Part B (NCT01005888) identifiziert werden (73). Bei jenen Studienteilnehmern zeigte ein Prä-Post-Vergleich, dass sich die Anzahl der HAE-Attacken nach 12 Wochen unter C1-INH-IV-Routineprophylaxe im

intraindividuellen Vergleich zu Placebo um ca. 50 % reduzierte (durchschnittliche Anzahl der HAE-Attacken: 7,0 vs. 13,0). In beiden Behandlungsarmen der Studie lag die durchschnittliche Ausgangs-Attackenrate bei 1,6 pro Monat. Die durchschnittliche Dauer der HAE-Attacken betrug 2,3 Tage während der C1-INH-IV-Therapie und 2,6 Tage unter Placebo-Gabe. Aufgrund einer Durchbruchsattacke wurden durchschnittlich 6,8 Akuttherapien bei prophylaktischer Behandlung mit C1-INH-IV verabreicht, verglichen mit 15,0 HAE-Attacken unter Placebo, die eine Akuttherapie erforderten. Die mittlere Manifestationsdauer der Ödeme betrug in den beiden Gruppen 9,0 Tage, respektive 20,8 Tage. Eine Subgruppenanalyse, die die LTP pädiatrischer HAE-Patienten auch in der offenen Extensionsstudie CHANGE 3 (NCT00462709) analysierte, bestätigte die Wirksamkeit von C1-INH-IV auch in jüngeren Patienten. Die C1-INH-IV-LTP konnte sowohl bei 2 Patienten zwischen 2 und < 6 Jahren als auch bei 9 Patienten zwischen 6 und < 12 Jahren die monatliche HAE-Attackenrate reduzieren. Das Sicherheitsprofil war konsistent zu den erhaltenen Daten in der Gesamtpopulation und zeigte keine neuen Sicherheitssignale. Es wurden keine schwerwiegenden oder schweren unerwünschten Ereignisse mit C1-INH-IV assoziiert und keine unerwünschten Ereignisse führten zum Abbruch der Behandlung. In einer weiteren randomisierten Cross-Over Studie mit einer Beobachtungsdauer von 12 Wochen (Studie 0624-301, NCT02052141) konnte für C1-INH-IV bei 12 Kindern im Alter von 7 bis 11 Jahren, die unter HAE-Typ I oder II mit wiederkehrenden Angioödemen litten, die Wirksamkeit und Sicherheit bestätigt sowie eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität demonstriert werden (82).

Auch die Wirksamkeit und Sicherheit einer prophylaktischen subkutanen C1-INH-Therapie (C1-INH-SC; Berinert 2000/3000®, CSL Behring) wurde im Rahmen der offenen Extensionsstudie COMPACT-OLE bei jüngeren Individuen mit HAE über einen Zeitraum von insgesamt 24 Wochen analysiert (81). Unter den Studienteilnehmern fanden sich 10 HAE-Patienten unter 18 Jahren, wovon 3 Patienten zwischen 8 und 11 Jahre alt waren. Die gepoolten Studienresultate zeigten, dass über den 24-wöchigen Studienzeitraum eine sichere und anhaltende prophylaktische Wirkung mit C1-INH-SC auch für jüngere Patienten mit HAE erreicht werden konnte. Besondere Sicherheitshinweise wurden nicht dokumentiert. Eine weitere Publikation einer prospektiver Beobachtungsstudie berichtete, dass auf Grund der dargestellten Studiendaten der C1-INH-SC Einsatz für die kurzfristige und intermittierende Prophylaxe bei pädiatrischen Patienten im klinischen Versorgungsalltag sicher ist und die erfassten unerwünschten Ereignisse prinzipiell mit den erhobenen Daten von Erwachsenen vergleichbar sind (83).

Insgesamt ist zu konstatieren, dass die bisher generierte Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit einer C1-INH-IV- und C1-INH-SC-Therapie im Hinblick auf die LTP von wiederkehrenden HAE-Attacken bei pädiatrischen HAE-Patienten ab 2 bis < 12 Jahren stark limitiert ist. Die erhobene Datenlage für den Einsatz einer C1-INH-LTP bei Kindern mit HAE basiert insgesamt auf einer geringen Anzahl von Studienteilnehmern mit niedriger Evidenzstufe. Speziell für Kinder < 6 Jahren liegen nur rudimentäre und damit keine ausreichenden Erkenntnisse vor, die die Frage der Wirksamkeit und Sicherheit nicht mit ausreichender Evidenz beantworten können und folglich ist kein Arzneimittel für diese Altersgruppe zugelassen. Dennoch gehen die relevanten Leitlinien von einem klinischen

Nutzen einer C1-INH-LTP auch bei Kindern aus und empfehlen abschließend einheitlich eine prophylaktische C1-INH-Therapie, sofern eine LTP aufgrund rekurrierender HAE-Attacken indiziert ist (1, 3, 6, 12, 52). Die Leitlinien-Autoren bilanzieren auf Basis der verfügbaren Studiendaten, dass von einer Vergleichbarkeit der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der langzeitprophylaktischen Gabe von C1-INH bei pädiatrischen und erwachsenen HAE-Patienten auszugehen ist. Die Erhebung ergänzender klinischer Daten und konfirmatorische Studien speziell für Kinder < 6 Jahren werden dennoch als zwingend notwendig erachtet. Die letztendlich konkrete Wahl der jeweiligen C1-INH-LTP (C1-INH-IV oder C1-INH-SC) basiert auf einer gemeinsamen Entscheidungsfindung von Arzt und Patient bzw. Angehörigem, die neben der Verfügbarkeit der jeweiligen Arzneimittel, die Verträglichkeit für den Patienten und die Möglichkeit eines einfachen venösen Applikationszugangs sowie die Häufigkeit der Applikation berücksichtigt (6). Insbesondere der intravenöse Zugang spielt im Kindesalter eine erhebliche Rolle bei Therapieindikation und -wahl.

Darüber hinaus wird in den relevanten Leitlinien insgesamt eine mangelnde bis nicht vorhandene Wirksamkeit des Wirkstoffs Tranexamsäure zur Vorbeugung des Auftretens von Ödemen bei HAE und das häufige Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen beschrieben (1, 3, 6). Die äußerst unzureichende Datenlage zu Tranexamsäure stellt einen wesentlichen Kritikpunkt dar, da sich die Einschätzung über das Nutzen-Risiko-Profil des Wirkstoffs auf eine einzige Studie aus dem Jahr 1972 bezieht (84). Diese Studie weist methodische Mängel und eine unzureichende Information über die Ausführung auf, weshalb die Wirksamkeit des Wirkstoffs als nicht ausreichend belegt angesehen werden kann. Die Evidenzgrundlage speziell für pädiatrische Patienten basiert auf einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 4 Studienteilnehmern (85). Analysiert man diese Studie eingehend, so zeigt sie neben erneut methodischen Limitationen auch eine eingeschränkte Wirksamkeit für Tranexamsäure in dem pädiatrischen Studienkollektiv und liefert letztlich keine verlässliche Evidenzbasis zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit. Anhand der dargestellten Daten lässt sich gemäß den evidenzbasierten Leitlinien kein klinischer Vorteil ableiten, der eine Therapieempfehlung stützen würde. Tranexamsäure wird daher nicht für den Einsatz als LTP bei pädiatrischen Patienten mit HAE empfohlen (1, 3, 6, 12).

Die klinischen Manifestationen des HAE können in jedem Alter auftreten und die Krankheitsaktivität hinsichtlich Attackenhäufigkeit, -schwere und -dauer mit dem Alter zunehmen, weshalb eine adäquate therapeutische Strategie und die Information des Patienten und/oder der Angehörigen nach der Diagnose von entscheidender Bedeutung sind.

Die Indikationsstellung für die routinemäßige LTP bei Kindern mit HAE ist identisch mit der von erwachsenen Patienten (1). Da die pädiatrischen HAE-Patienten besonders vulnerabel sind und insbesondere auf eine gute Krankheitskontrolle angewiesen sind, aufgrund der alltäglichen Betreuung bzw. Beaufsichtigung im Kindergarten oder in der Schule durch Personen, die nicht mit der Krankheit bzw. der Erkennung von Attacken vertraut sind, ist die Abwägung zwischen einer Therapie bei akut auftretenden Attacken und einer mehrmals wöchentlich zu applizierenden LTP besonders sorgfältig zu treffen.

Derzeit vorhandene prophylaktische Therapieoptionen zur Behandlung von rekurrenden Attacken des HAE bei Kindern sind insgesamt sehr limitiert. Die für die Langzeitbehandlung des HAE empfohlenen C1-INH-Therapien sind nicht oder nur partiell für Kinder ab 2 bis < 12 Jahren zugelassen. Die Empfehlung basiert auf einer unzureichenden Evidenzbasis sowie primär auf der praktischen Erfahrung der HAE-Spezialisten. Für Kinder mit HAE und deren Familien stellt die LTP mit C1-INH-IV, zugelassen ab 6 Jahren, eine nicht zu unterschätzende therapeutische Herausforderung dar. Bei behandlungsbedürftigen jungen Patienten, insbesondere bei schwerer Krankheitsmanifestation, schränken eine häufige Applikation mehrmals die Woche und eine potenziell vorhandene oder sich entwickelnde Nadelphobie der jungen Patienten die Therapieinitiation und -adhärenz stark ein. Eine retrospektive Rezeptdatenanalyse für Deutschland aus dem Jahr 2023, die u.a. die Verordnungen von HAE-spezifischen Arzneimitteln bei Kindern < 12 Jahre analysierte, zeigte, dass die Zulassungserweiterung von C1-INH-IV als LTP für pädiatrische Patienten ≥ 6 Jahren zunächst zu einem Anstieg der Verordnungen führte, dem jedoch in den Folgejahren ein Rückgang folgte(49). Angesichts der gleichzeitigen Zunahme von Verordnungen an HAE-Akuttherapien bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren unterstreicht dies den ungedeckten Bedarf an neueren, verbesserten LTP-Behandlungsoptionen im Vergleich zu C1-INH-IV. Des Weiteren kann es bei Patienten mit einer hochfrequenten C1-INH-LTP über einen längeren Zeitraum zu einer erhöhten Krankheitsaktivität mit deutlich mehr HAE-Attacken kommen (86). Auch die LTP mit C1-INH-SC wird zweimal die Woche verabreicht und stellt mit großen Injektionsvolumina von bis zu 4 ml aufgrund der körperrgewichtsadjustierten 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 für Kinder mit HAE, für die eine LTP indiziert ist. Abschließend bleibt festzustellen, dass sich insbesondere aufgrund der teils zulassungsüberschreitenden Anwendung von C1-INH als LTP und unter Berücksichtigung von Kontraindikationen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Toleranzentwicklung, schwer zu tolerierenden kurzen Dosierungsintervallen mit erschwerter i.v. Applikation oder großen Injektionsvolumina bei s.c. Gabe sowie einer suboptimalen Krankheitskontrolle ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen wirksamen und verträglichen Therapieoptionen mit einem confirmatorischen klinischen Studienprogramm zur Behandlung der vulnerablen Patientenpopulation der 2 bis < 12-jährigen Patienten mit HAE ergibt.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Lanadelumab (Takhzyro®)

Lanadelumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der selektiv Plasma-Kallikrein mit hoher Affinität bindet und so dessen Funktion inhibiert (20), sodass die vermehrte Freisetzung von Bradykinin und daher die Entstehung von Ödemen verhindert wird.

Die Phase-3-Studie SPRING (NCT04070326) ist die erste offene, multizentrische klinische Studie einer LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE bei pädiatrischen Patienten ab 2 bis < 12 Jahren und positiven Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit. Mit der Zulassungserweiterung von Lanadelumab wurde erstmals der klinische Nutzen im Sinne der nachgewiesenen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer LTP bei Kindern ab 2 bis < 12 Jahren mit HAE durch die EMA (europäische Arzneimittelagentur) bestätigt (29). Dies

bietet pädiatrischen Patienten, Angehörigen und Ärzten Sicherheit bei der Wahl der Behandlung und den Familien Sicherheit im alltäglichen Umgang mit dieser Erkrankung.

Für pädiatrische Patienten mit HAE konnte die durchschnittliche monatliche Attackenrate unter der Behandlung mit 150 mg Lanadelumab 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 (87). 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.
- Während des gesamten Behandlungszeitraums von 52 Wochen waren 16 (76,2 %) der mit Lanadelumab therapierten pädiatrischen Patienten anfallsfrei unabhängig von der Dosierung.
- 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, bestätigen die Resultate der SPRING-Studie das insgesamt positive Sicherheitsprofil (87). 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, schwerwiegende unerwünschte 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.

Zusammengefasst sind die Ergebnisse der SPRING-Studie für die pädiatrischen HAE-Patienten konsistent mit dem bekannten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Lanadelumab bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren (64, 87, 88). Die Wirksamkeit und

Sicherheit von Lanadelumab wurde in der randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase-3-HELP-Studie (NCT02586805) mit erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren sowie in der anschließenden offenen Extensionsstudie HELP-OLE (NCT02741596) hinsichtlich der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit bestätigt. Lanadelumab ist die einzige nachgewiesene wirksame und sichere Therapieoption bei Patienten mit HAE ab 2 bis < 6 Jahren.

Da es sich bei HAE um eine chronische Erkrankung handelt, erzielt eine reaktive bedarfsgerechte Akuttherapie der Symptome nur einen kurzfristigen Effekt für die Patienten und bietet keinen Schutz vor weiteren, unvorhersehbaren HAE-Attacken. Die Sorge vor erneuten Attacken, die mit starken Schmerzen, allgemeinem Unwohlsein und Entstellungen einhergehen können, bleibt somit bestehen. Laryngeale Attacken können im schlimmsten Fall und bei nicht adäquater Behandlung zum Tod der Patienten führen, was die Bedeutung einer Perspektive auf langfristige Freiheit von potenziell lebensbedrohlichen und schmerzhaften Attacken weiter unterstreicht. Besonders junge Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, aber auch Kinder, die psychische Probleme aufgrund der permanenten Angst vor HAE-Attacken haben, profitieren von einer effizienten und sicheren LTP, die unvorhersehbare HAE-Attacken verhindern kann. Für die Familien der Kinder gibt eine nachgewiesene wirksame und verträgliche Therapie zudem emotionale Sicherheit in Bezug auf die alltäglichen Situationen, wie z.B. in der Kindertagespflege, bei Freizeitaktivitäten der Kinder oder auch auf Schul- oder Gruppenreisen, bei denen die mitunter HAE-erfahrenen Eltern nicht in unmittelbarer räumlicher Nähe sind, um eine HAE-Attacke zu erkennen und ihren Kindern die ggf. notwendige Akuttherapie verabreichen zu können.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Behandlung mit Lanadelumab einen bedeutenden Therapiefortschritt in der LTP des HAE auch für pädiatrische Patienten darstellt. Lanadelumab ist die erste zugelassene LTP für die in jungen Jahren betroffenen HAE-Patienten von 2 bis < 6 Jahren. Für diese vulnerable Patientenpopulation steht somit erstmals eine bestätigte 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 (64, 89, 90). Der in den relevanten systematischen Leitlinien einheitlich empfohlene Therapiestandard, eine LTP mit C1-INH ist zulassungskonform erst ab 6 Jahren (C1-INH-IV), respektive ab 12 Jahren (C1-INH-SC) für Patienten mit HAE indiziert. Obwohl auch die jungen Patienten als sehr behandlungsbedürftig beschrieben werden, insbesondere bei einer schweren Symptomatik, haben Familien Bedenken und/oder Ängste vor einer Behandlung mit C1-INH aufgrund der hohen Applikationsfrequenz und der langen Applikationsdauer (91, 92). Lanadelumab bietet aufgrund des aus Patientensicht günstigen Dosierungsschemas alle 2 bzw. alle 4 Wochen und des subkutanen Applikationsmodus eine hochwirksame Alternative mit verringerter Therapielast im Vergleich zu C1-INH-IV für Kinder mit HAE von 6 bis < 12 Jahren. Folglich attestierte die EMA Lanadelumab einen versorgungsrelevanten Zusatznutzen für die Patienten mit HAE durch das deutlich größere Applikationsintervall im Gegensatz zu den verfügbaren LTP mit C1-INH, was ausschlaggebend für die Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens war (93). Das *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) der EMA schätzte dies aufgrund

der Reduktion der Behandlungslast für die Patienten, als wesentlichen Beitrag zur Patientenversorgung ein.

Eine effektive LTP, ohne mehrmals wöchentlich verabreicht zu werden, gibt sowohl betroffenen pädiatrischen HAE-Patienten die Möglichkeit einer altersgerechten Entwicklung und der Teilhabe an normalen Aktivitäten als auch den Familien und Angehörigen Sicherheit für Alltagssituationen ohne ständige Angst vor einer weiteren schweren HAE-Attacke. Lanadelumab trägt somit wesentlich zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs in dieser jungen, vulnerablen und teils hoch morbidem Patientenpopulation bei.

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 des hereditären Angioödems HAE werden in Deutschland nicht systematisch erfasst, weshalb die geforderten Angaben nicht aus einem Register entnommen werden können. Laut der aktuellen Leitlinien liegt die Prävalenz von HAE bei ungefähr 1 pro 50.000 (1, 3, 12). Weitere Schätzungen geben eine Prävalenz von 1 pro 100.000 an (37).

Mit Hilfe einer orientierenden Literaturrecherche zum HAE bei Kindern < 12 Jahren hinsichtlich epidemiologischer Kennzahlen konnte lediglich eine Verordnungsdatenanalyse zur Epidemiologie und Behandlung von Kindern mit HAE in Deutschland identifiziert werden, die u. a. die Prävalenz und Inzidenz pädiatrischer Patienten mit HAE im Alter von 2 bis zu 11 Jahren erfasst (49). Im Rahmen dieser wurden die Verordnungen von HAE-spezifischen Therapien im deutschen Versorgungskontext analysiert. Um die limitierte Datenlage zu erweitern, wurde anschließend die orientierende Literaturrecherche auf alle Altersgruppen erweitert. In dieser Literaturrecherche ohne Alterseinschränkung wurde ein Review identifiziert, welches Prävalenzraten aus Populations-basierten epidemiologischen Publikationen aus den europäischen Ländern Spanien, Norwegen, Dänemark, Schweden, Italien und Griechenland zusammenfasst (43, 55, 56, 94-97). Im Rahmen dieser Suche wurde darüber hinaus die Publikation aus Norwegen, die im identifizierten Review berücksichtigt wurde, sowie eine Delphi-Studie aus Deutschland gesichtet (95, 98).

Die im folgenden präsentierten Daten beruhen sowohl auf Ergebnissen einer Verordnungsdatenanalyse zur Epidemiologie und Behandlung von Kindern mit HAE in Deutschland als auch aus wissenschaftlichen Publikationen mit Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des HAE ohne Alterseinschränkung (99).

Prävalenz von HAE bei Kindern ab 2 bis < 12 Jahre

In der orientierenden Literaturrecherche ohne Alterseinschränkung auf die Zielpopulation wurde ein Review identifiziert, welches Prävalenzraten aus Populations-basierten epidemiologischen Publikationen aus den europäischen Ländern Spanien, Norwegen, Dänemark, Schweden, Italien und Griechenland zusammenfasst (43, 55, 56, 94-97). Im Rahmen dieser Suche wurde darüber hinaus die Publikation aus Norwegen, die im identifizierten Review berücksichtigt wurde, sowie eine Delphi-Studie aus Deutschland gesichtet (95, 98). Unter Einbeziehung sämtlicher identifizierter Literatur wurde die niedrigste Prävalenzrate (1,07 pro 100.000) in Griechenland berichtet und als untere Spanne festgelegt (97).

Die obere Spanne der Prävalenz (2,59 pro 100.000) ergibt sich aus der Verordnungsdatenanalyse der deutschen Versorgungsrealität (49). In die Studie eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit mindestens einer Verschreibung für ein zur Behandlung der HAE indiziertes Arzneimittel (HAE-Verschreibung) im Zeitraum von 01/2016 bis 12/2021. Dabei wurden sowohl Arzneimittel für die bedarfsgerechte Akuttherapie als auch für die routinemäßige Prophylaxe (*Long-term prophylaxis*, LTP) von HAE-Attacken berücksichtigt.

Die mittlere Spanne stellt den Mittelwert zwischen unterer und oberer Spanne dar (1,83 pro 100.000).

Tabelle 3-3: Berechnung der Prävalenz des HAE bei Kindern ab 2 bis < 12 Jahre in Deutschland

	Untere Spanne ^a	Mittlere Spanne ^b	Obere Spanne ^c
Prävalenzrate	1,07 pro 100.000	1,83 pro 100.000	2,51 pro 100.000
Prävalenz GKV-Versicherte	1,07 x (6.520.631 ^d /100.000) = 70	1,83 x (6.520.631 ^d /100.000) = 119	2,51 x (6.520.631 ^d /100.000) = 164

a: Die untere Spanne der Prävalenzrate wurde aus der Literatur entnommen.

b: Die mittlere Spanne ergibt sich aus dem Mittelwert der oberen und unteren Spanne.

c: Die obere Spanne der Prävalenzrate wurde aus der Verordnungsdatenanalyse entnommen.

d: Für die Berechnung wurde angenommen, dass 83,83 % ($9.729.727 * 100 / 11.606.935$) der Kinder in der GKV versichert sind. Daraus ergibt sich bei einer Anzahl von 7.778.691 Kindern ab 2 bis <12 Jahre eine Anzahl von 6.520.631 GKV-versicherten Kindern ab 2 bis <12 Jahre (100, 101).

Alle Ergebnisse werden als gerundete Zahlen dargestellt. Die Berechnung erfolgte in Excel auf Basis nicht-gerundeter Zahlen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Anhand der Literaturrecherche und der Verordnungsdatenanalyse ergibt sich eine mittlere Prävalenz von 1,83 pro 100.000 (untere Spanne: 1,07 pro 100.000; obere Spanne: 2,51 pro 100.000). Die ermittelte mittlere Prävalenzrate wird gestützt durch die Ergebnisse einer Delphi-

Befragung von 8 deutschen klinischen Experten, die eine Prävalenz diagnostizierter HAE-Erkrankter von 1,62 pro 100.000 schätzten (98).

In einem weiteren Schritt wurden die Angaben zur Größe der deutschen Gesamtbevölkerung vom Statistischen Bundesamt (DESTATIS) und der Anzahl aller Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) vom Bundesministerium für Gesundheit für das Jahr 2021 herangezogen (100, 101). Es ist bekannt, dass 9.729.727 Kinder < 15 Jahre im Jahr 2021 in der GKV versichert waren (101). Im gleichen Jahr betrug die Gesamtzahl der Kinder < 15 Jahren 11.606.935 (100). Daraus berechnet sich ein GKV-Anteil für Kinder < 15 Jahren von 83,83 %. Wird dieser GKV-Anteil auf die Gesamtzahl an Kindern ab 2 bis < 12 Jahren von 7.778.691 bezogen, ergibt sich eine Anzahl von 6.520.631 GKV-versicherten Kindern von 2 bis < 12 Jahre (100). Zur Berechnung der Anzahl der GKV-versicherten Kinder ab 2 bis < 12 Jahren mit HAE wurden jeweils die Prävalenzraten mit dem Wert für die 2 bis < 12-jährigen GKV-versicherten Kinder multipliziert. Bezogen auf die mittlere Prävalenzrate lassen sich 119 an HAE-erkrankte Kinder ab 2 bis < 12 Jahre in der GKV ableiten (untere Spanne: 70 HAE-erkrankte Kinder; obere Spanne: 164 HAE-erkrankte Kinder) (siehe Tabelle 3-3).

Die für die untere Spanne der Prävalenzrate herangezogene Publikation aus Griechenland ist mit Unsicherheiten behaftet aufgrund der außerhalb Deutschlands erhobenen Daten mit unsicherer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und einer eher eingeschränkten Aktualität. In Anbetracht der vorhandenen Datenbasis erscheint diese Rate dennoch als am geeignetsten, da sie die insgesamt niedrigste berichtete Prävalenz aufweist. 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. Allerdings ist zu konstatieren, dass eine Studie für Deutschland zeigte, dass das mittlere Alter beim Einsetzen der ersten Symptome 11,2 Jahre ($SD \pm 7,7$ Jahre, Bereich: 1 - 40 Jahre) beträgt (36). Demnach ist für die Patienten ab 2 bis < 12 Jahre mit wiederkehrenden Attacken des HAE tendenziell insgesamt von einer Überschätzung der oberen Spanne der Prävalenzrate auszugehen, da diese auf Prävalenzraten der gesamten HAE-Population beruht.

Die Prävalenzraten aus der identifizierten Verordnungsdatenanalyse schließen alle GKV-versicherten Kinder bis < 12 Jahren ein, die mindestens eine HAE-Verschreibung innerhalb des Beobachtungszeitraums von 2016 bis 2021 erhalten haben. Die daraus erhaltenen Daten für die obere Spanne können zum einen unterschätzt sein, weil nur pharmakotherapeutisch behandelte HAE-erkrankte Kinder berücksichtigt wurden. Zum anderen ist allerdings auch eine Überschätzung der Prävalenz möglich, da der Studienzeitraum insgesamt 6 Jahre umfasst und es zur Identifikation ausreichte, wenn in diesem Zeitraum mindestens eine Verordnung einer HAE-Therapie erfolgt ist und somit auch Patienten eingeschlossen wurden, die unter Umständen eine einmalige Verordnung erhalten haben. Präparate zur Prophylaxe mit Tranexamsäure wurden in der Studie ausgeschlossen, da sie auch für andere Indikationen eingesetzt werden und somit nicht eindeutig der Indikation HAE zugeordnet werden können.

Gemäß relevanter Leitlinien ist trotz routinemäßiger Prophylaxe eine bedarfsgerechte Akuttherapie im Falle einer HAE-Durchbruchattacke immer mit angezeigt und wird demzufolge entsprechend mitverordnet (1, 6). Das heißt, dass mögliche Tranexamsäure-Patienten anhand einer verordneten Akuttherapie in dem Datensatz miterfasst wurden. Auch ist davon auszugehen, dass der Ausschluss von Tranexamsäure-Präparaten in Anbetracht einer negativen Leitlinienempfehlung aufgrund mangelnder Wirksamkeit und der Verfügbarkeit weiterer LTP-Optionen keinen Einfluss auf die Berechnung der Prävalenz hat.

Inzidenz von HAE bei Kindern ab 2 bis < 12 Jahre

In Anbetracht fehlender Angaben zur Inzidenz in der identifizierten Literatur, wurden die Angaben für Kindern von 2 bis < 12 Jahren mit HAE aus der identifizierten Verordnungsdatenanalyse entnommen. Dabei wurde die jährliche Inzidenz von 2016 bis 2021 für die Berechnung der Anzahl der von HAE betroffenen Kinder ab 2 bis < 12 Jahren herangezogen. Um die Anzahl der inzidenten GKV-versicherten Kinder ab 2 bis < 12 Jahren mit HAE zu ermitteln, wurde analog zur Berechnung der Prävalenz der Wert für die 2 bis < 12-jährigen GKV-versicherten Kinder mit der Inzidenzrate multipliziert.

Tabelle 3-4: Berechnung der Inzidenz pro Jahr (2016 - 2021) des HAE bei Kindern ab 2 bis < 12 Jahre in Deutschland

	Untere Spanne ^a	Mittlere Spanne ^b	Obere Spanne ^a
Inzidenzrate	0,19 pro 100.000	0,35 pro 100.000	0,47 pro 100.000
Inzidenz GKV-Versicherte	0,19 x (6.520.631 ^c / 100.000) = 12	0,33 x (6.520.631 ^c / 100.000) = 23	0,47 x (6.520.631 ^c / 100.000) = 31
<p>a: Die untere und obere Spanne der Inzidenzrate wurde aus der Verordnungsdatenanalyse entnommen. b: Die mittlere Spanne ergibt sich aus dem Mittelwert der berechneten Inzidenzen von 2016-2021 aus der Verordnungsdatenanalyse. c: Für die Berechnung wurde angenommen, dass 83,83 % (9.729.727*100/11.606.935) der Kinder in der GKV versichert sind. Daraus ergibt sich bei einer Anzahl von 7.778.691 Kindern ab 2 bis <12 Jahre eine Anzahl von 6.520.631 GKV-versicherten Kindern ab 2 bis <12 Jahre (100, 101). Alle Ergebnisse werden als gerundete Zahlen dargestellt. Die Berechnung erfolgte in Excel auf Basis nicht-gerundeter Zahlen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die untere Spanne ergibt sich aus der geringsten ermittelten Jahresinzidenzrate von 0,19 pro 100.000 Personen im Jahr 2018. Die obere Spanne ergibt sich aus der höchsten ermittelten Jahresinzidenzrate von 0,47 pro 100.000 Personen im Jahr 2019. Die mittlere Spanne von 0,35 pro 100.000 Personen ergibt sich aus dem Mittelwert aller Jahresinzidenzraten zwischen 2016 und 2021 ((0,31+0,45+0,19+0,47+0,37+0,29)/6=0,35).

Von insgesamt 7.778.691 Kindern in Deutschland im Alter von 2 bis < 12 Jahren sind 83,83 % in der GKV versichert, was 6.520.631 GKV-versicherten Kindern entspricht (100, 101).

Bezogen auf die mittlere Inzidenzrate ergeben sich unter Anwendung des Anteils GKV-versicherter Kinder im Alter von 2 bis <12 Jahren von 83,83% demzufolge 23 jährliche HAE-Neudiagnosen in der GKV-versicherten Population der Kinder ab 2 bis < 12 Jahre (untere Spanne: 12 HAE-Neuerkrankungen; obere Spanne: 31 HAE-Neuerkrankungen).

Die aus der Studie der Verordnungsdatenanalyse abgeleiteten Inzidenzraten unterliegen den gleichen Limitationen wie die Zahlen, die aus den Prävalenzraten ermittelt wurden. Eine Überschätzung der Zahlen ist durch die Einschlusskriterien der Studie möglich.

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.

Zur Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten 5 Jahre liegen keine Angaben aus der Literatur vor. Da es sich bei HAE primär um eine genetisch bedingte Erkrankung handelt und nicht davon ausgegangen wird, dass sich der Anteil der Erkrankten, bei denen sich die HAE aufgrund einer *de novo*-Mutation manifestiert, substantiell erhöht, wird für Deutschland mit einer gleichbleibenden Prävalenz- und Inzidenzrate von Patienten mit familiärem und spontan entstandenem HAE auch in den nächsten 5 Jahren gerechnet (siehe Tabelle 3-1/3-3).

Tabelle 3-5: Fünf-Jahresprognosen für die Prävalenz und Inzidenz des HAE bei Kindern ab 2 bis < 12 Jahre in Deutschland

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Prävalenzrate	1,07 bis 2,59 pro 100.000					
Inzidenzrate	0,19 bis 0,47 pro 100.000					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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).

Tabelle 3-6: 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®)	entfällt	15 (1 – 29)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der vorliegenden Indikation, die GKV-versichert sind, erfolgte auf Basis einer Verordnungsdatenanalyse aus dem deutschen Versorgungskontext und einer Delphi-Befragung mit deutschen HAE-Experten (49, 98). Der Rechenweg ist in Tabelle 3-7 abgebildet.

Die Zielpopulation gemäß Fachinformation von Lanadelumab beinhaltet für das vorliegende Dossier HAE-Erkrankte,

1. für die eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE indiziert ist und
2. ab 2 bis < 12 Jahre alt sind (63).

Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation

	Untere Spanne ^a	Mittlere Spanne ^b	Obere Spanne ^c
Prävalenz Kinder mit HAE (ab 2 bis < 12 Jahre), und LTP	0,02 pro 100.000	0,24 pro 100.000	0,45 pro 100.000 (entspricht 28 % der diagnostizierten HAE Patienten)
Anzahl GKV-versicherte Kinder mit HAE (ab 2 bis < 12 Jahre) und LTP	0,02 x (6.520.631 ^d /100.000) = 1	0,24 x (6.520.631 ^d /100.000) = 15	0,45 x (6.520.631 ^d /100.000) = 29

a: Die untere Spanne der Prävalenzrate für eine LTP wurde aus der Verordnungsdatenanalyse entnommen und entspricht der niedrigsten Jahresprävalenz der LTP in der Patientenpopulation 2 bis < 12 Jahre. Die Anzahl an HAE-Erkrankten mit einer LTP wurde aus dieser Rate berechnet.

b: Die mittlere Spanne ergibt sich aus dem Mittelwert der unteren und oberen Spanne. Die Anzahl an HAE-Erkrankten mit LTP wurde aus dieser Rate berechnet.

c: Die obere Spanne der Prävalenzrate für eine LTP wurde aus einer Delphi-Befragung mit Bezug auf jugendliche und erwachsene HAE-Patienten entnommen (98). Die Anzahl an HAE-Erkrankten mit LTP wurde aus dieser Rate berechnet.

d: Für die Berechnung wurde angenommen, dass 83,83 % ($9.729.727 * 100 / 11.606.935$) der Kinder in der GKV versichert sind. Daraus ergibt sich bei einer Anzahl von 7.778.691 Kindern ab 2 bis < 12 Jahren eine Anzahl von 6.520.631 GKV-versicherten Kindern von 2 bis < 12 Jahre (100, 101).

Alle Ergebnisse werden als gerundete Zahlen dargestellt. Die Berechnung erfolgte in Excel auf Basis nicht-gerundeter Zahlen. Es werden gerundete Zahlen dargestellt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Der Einsatz einer LTP sollte bei allen Patienten mit symptomatischem HAE laut WAO/EAACI-Leitlinie erwogen werden, wobei patientenindividuell anhand verschiedener Kriterien die Entscheidung dazu getroffen werden soll (1). Bei Kindern mit HAE wird eine LTP ab 2 Jahren empfohlen bei mehr als 2 Attacken im Monat, hoher Krankheitslast und/oder großer Einschränkungen im Alltag, sofern die HAE-Attacken durch eine bedarfsgerechte Akuttherapie nicht ausreichend kontrolliert werden können (6). Zur Ableitung der Anzahl an pädiatrischen Patienten ab 2 bis < 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE, für die eine LTP in Frage kommt, wurden die Ergebnisse aus einer deutschen Verordnungsdatenanalyse und einer Delphi-Befragung von deutschen HAE-Experten herangezogen (49, 98). Da die intravenöse C1-INH-Therapie (C1-INH-IV; Cinryze 500 I.E.[®]) ab 2017 zur LTP bei Kindern ab 6 Jahren zugelassen wurde, wurden aus der Verordnungsdatenanalyse nur die Daten ab 2017 extrahiert und für die Ableitung der Patienten ab 2 bis < 12 Jahren mit LTP berücksichtigt (49).

In der Verordnungsdatenanalyse ergaben sich in den Jahren 2017 bis 2021 Prävalenzraten für Kinder mit mindestens einer Verordnung einer LTP zwischen 0,02 und 0,08 pro 100.000.

Da für die Teilpopulation der 2 bis < 6-jährigen HAE-Patienten im Analysezeitraum kein Arzneimittel zugelassen war und für die Teilpopulation der 6 bis < 12-jährigen HAE-Patienten als LTP nur C1-INH-IV zur Verfügung stand, das mit einer hohen therapeutischen Last aufgrund einer häufigen intravenösen Applikation mehrmals die Woche assoziiert ist, ist von

einer Unterschätzung der Zielpopulation, die für eine Lanadelumab-Therapie in Frage kommt, auszugehen. Es ist zu berücksichtigen, dass C1-INH-IV wie bereits erwähnt ab 6 Jahren und die subkutane C1-INH-Therapie (C1-INH-SC; Berinert 2000/3000®) ab 12 Jahren zugelassen sind und folglich die jeweils zulassungsüberschreitende Anwendung bei betroffenen Kindern von 2 bis < 6 Jahren, respektive von 2 bis < 12 Jahren als potenzielles Verordnungshindernis zu sehen ist. Folglich wird die niedrigste Prävalenzrate für LTP von 0,02 pro 100.000 Personen als untere Spanne für die Anzahl an Patienten, für die eine LTP in Frage kommt, angenommen.

Neben C1-INH-IV und C1-INH-SC sind für jugendliche und erwachsene HAE-Patienten ab 12 Jahren weitere LTP-Therapien zugelassen. Mit dem subkutan alle 2 bis 4 Wochen zu applizierenden Lanadelumab (Takhzyro®) sowie dem oral verfügbaren Berotralstat (Orladeyo® 150 mg Hartkapseln) stehen Arzneimittel mit deutlich reduzierter Applikationsfrequenz bzw. mit für den Patienten günstigerem Applikationsweg zur Verfügung. Im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung (*Shared decision-making*) hat dies entscheidenden Einfluss darauf, ob eine LTP als Therapieoption in Betracht kommt bzw. welche LTP initiiert wird. Zur Ermittlung der oberen Spanne für die Anzahl an Patienten, die für die Behandlung mit Lanadelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen, im Sinne eines angenommenen Versorgungspotenzials, wird die Prävalenzrate einer LTP für alle HAE-Patienten ohne Alterseinschränkung auf die HAE-Patienten ab 2 bis < 12 Jahren übertragen, unter der Annahme, dass die Indikationsstellung für eine LTP bei Kindern und Erwachsenen prinzipiell vergleichbar ist.

Im Rahmen einer Delphi-Befragung von 8 deutschen HAE-Experten wurde geschätzt, dass 28 % aller diagnostizierten HAE-Patienten mit einer LTP behandelt werden (98). Über die Schätzung der Kliniker zur Gesamtanzahl an HAE-Erkrankten in Deutschland von ca. 1.350, sowie der Gesamtbevölkerung in Deutschland von 83,24 Mio. Einwohnern im Jahr 2021, ergab sich eine LTP-Prävalenzrate von 0,45 pro 100.000 ($1.350 \times 0,28 / 83.237.124$) (98). Diese Schätzung wurde als obere Spanne für Patienten ab 2 bis < 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE, für die eine LTP angezeigt ist, herangezogen. Der Mittelwert zwischen der oberen und unteren Spanne weist eine Prävalenzrate von 0,24 pro 100.000 ($((0,02 + 0,45) / 2)$) aus.

Für die Berechnung der Zielpopulation der vorliegenden Indikation wurde angenommen, dass 83,83 % der Kinder in der GKV versichert sind, was 6.520.631 GKV-versicherten Kindern zwischen 2 und < 12 Jahren entspricht (100, 101).

In Anbetracht der Prävalenzraten für Kinder mit LTP und der Anzahl GKV-versicherter Kinder lassen sich somit 15 an HAE-erkrankte Kinder ab 2 bis < 12 Jahren für die eine LTP indiziert ist, ableiten (unter Spanne: 1; obere Spanne: 29). Für die obere Spanne für die Anzahl an Patienten zwischen 2 bis < 12 Jahren ist von einer Überschätzung auszugehen, da bei dem LTP-Versorgungsanteil der ≥ 12 -jährigen Patienten zusätzliche LTP-Therapieoptionen mit einfließen, die für die Zielpopulation ab 2 bis < 12 Jahren nicht verfügbar sind. Der Versorgungsanteil der Patienten mit LTP in der gesamten Patientenpopulation bietet den einzigen Anhaltspunkt für die Schätzung einer potenziellen Entwicklung der Patientenzahlen

bei Kindern ab 2 bis < 12 Jahren mit LTP, sofern weitere, weniger für den Patienten belastende Therapien zur Verfügung stehen.

Die Angaben aus der Verordnungsdatenanalyse, die eine Basis für die Herleitung der Zielpopulation bildet, sind mit Unsicherheiten behaftet. Die zugrundeliegende Datenbank deckt bundesweit ca. 84 % der deutschen GKV-Patienten ab. Demnach basieren die Resultate für die gesamte Anzahl an GKV-Versicherten auf Hochrechnungen. Ein weiterer Ansatz zur Herleitung der Zielpopulation beruht auf einer Delphi-Befragung von 8 HAE-Experten aus Deutschland. Hierfür wurde der geschätzte Anteil an Patienten mit LTP auf die Kinderpopulation extrapoliert, da dies der einzige Anhaltspunkt für das Versorgungspotential von Lanadelumab in der zugrundeliegenden Indikation ist. Die Angaben aus beiden Publikationen entstammen dem deutschen Versorgungskontext und zeichnen sich durch eine hohe Aktualität aus. Daher erscheint durch den ausgewiesenen Mittelwert dennoch eine robuste Schätzung der GKV-Zielpopulation möglich, ausgehend von der Annahme, dass im Hinblick auf die GKV-Zielpopulation die Untergrenze tendenziell eine Unterschätzung und die Obergrenze tendenziell eine Überschätzung darstellt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	Nicht belegt	15 (1 – 29)
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 im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Größe der Zielpopulation wurde, wie unter Abschnitt 3.2.4 beschrieben, auf Grundlage einer Verordnungsdatenanalyse zur pädiatrischen HAE-Population und einer Delphi-Befragung zur Population der jugendlichen und erwachsenen Patienten mit HAE ermittelt (49, 98). In Deutschland wird von 15 GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation ausgegangen (unter Spanne: 1; obere Spanne: 29).

Unter Berücksichtigung der vorgelegten zulassungsrelevanten SPRING-Studie, die einen bestätigten sicheren und wirksamen Einsatz von Lanadelumab bei pädiatrischen Patienten mit wiederkehrenden Attacken des HAE zeigt, und vor dem Hintergrund, dass für die Teilpopulation der 2 bis < 6-jährigen HAE-Patienten außer Lanadelumab kein weiteres Arzneimittel als LTP zugelassen ist und für die Teilpopulation der 6 bis < 12-jährigen HAE-Patienten nur eine LTP mit hoher therapeutischer Last aufgrund einer häufigen intravenösen Applikation mehrmals die Woche zur Verfügung steht, ist von einem hohen medizinischen Nutzen der Therapie mit Lanadelumab auszugehen, auch wenn dieser formal im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt werden kann.

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 orientierenden Literaturrecherche relevante Publikationen identifiziert. Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte basierend auf den Informationen der Fachinformation von Lanadelumab (63). Der therapeutische Bedarf der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2) wurde ebenfalls in einer orientierenden Literaturrecherche nach relevanten Publikationen identifiziert, beschrieben und unter Bezugnahme auf die Fachinformation von Lanadelumab erstellt. Eine systematische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 wurde eine orientierende Literaturrecherche (Pubmed) mit folgenden Stichwörtern mittels einer „und“-Verknüpfung nach relevanten Publikationen durchgeführt um relevante Angaben für Patienten mit HAE von 2 bis < 12 Jahren in Deutschland oder Europa identifizieren zu können (Stand: 28.11.2023): „((hereditary angioedema[Title/Abstract]) AND ((child[Title/Abstract]) OR (children[Title/Abstract])) AND (german*[Title/Abstract]) AND ((prevalence[Title/Abstract]) OR (incidence[Title/Abstract]) OR (epidemiology[Title/Abstract]))“ und „((hereditary angioedema[Title/Abstract]) AND ((child[Title/Abstract]) OR (children[Title/Abstract])) AND (europ*[Title/Abstract]) AND

((prevalence[Title/Abstract]) OR (incidence[Title/Abstract]) OR (epidemiology[Title/Abstract]))”. Bei dieser Suche ergaben sich ein Treffer, respektive 0 Treffer. Somit konnte lediglich eine Publikation mit Angaben zur Prävalenz und Inzidenz in der vorliegenden Indikation identifiziert werden, die eine genauere Beschreibung der Zielpopulation in Deutschland liefert.

Tabelle 3-9: Eingeschlossene Studien für die Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz des HAE bei Kindern

Publikation	Land	Identifiziert in
Prenzel et al. 2023 Epidemiology and treatment of children with hereditary angioedema in Germany: A retrospective database study; Clin Transl Allergy. 2023 Nov;13(11): e12313; doi 10.1002/ctf2.12313. (49)	Deutschland	Literaturrecherche

Im Rahmen der orientierenden Literaturrecherche zum HAE bei Kindern hinsichtlich epidemiologischer Kennzahlen konnte lediglich eine Verordnungsdatenanalyse zur Epidemiologie und Behandlung von Kindern mit HAE in Deutschland identifiziert werden, die die Prävalenz und Inzidenz pädiatrischer Patienten mit HAE im Alter von 2 bis zu 11 Jahren im deutschen Versorgungskontext erfasst (49). In die Studie eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit mindestens einer Verschreibung für ein zur Behandlung der HAE indiziertes Arzneimittel (HAE-Verschreibung) im Zeitraum von 01/2016 bis 12/2021. Dabei wurden sowohl Arzneimittel für die bedarfsgerechte Akuttherapie als auch für die LTP von HAE-Attacken berücksichtigt. Diese Erhebung zeichnet sich durch eine hohe Repräsentativität und Aktualität aus.

Aufgrund der limitierten Datenbasis wurde die Suche im Anschluss behelfsweise um die Einschränkung der Altersgruppe auf Kinder bereinigt und altersunabhängig nach relevanten Publikationen recherchiert, um relevante Angaben für Patienten mit HAE in Deutschland oder Europa identifizieren zu können. Die orientierende Literaturrecherche (Pubmed) umfasste folgende Stichwörtern mit einer „und“-Verknüpfung (Stand: 31.10.2023): „((hereditary angioedema[Title/Abstract]) AND (german*[Title/Abstract]) AND ((prevalence[Title/Abstract]) OR (incidence[Title/Abstract]) OR (epidemiology[Title/Abstract]))“ und „((hereditary angioedema[Title/Abstract]) AND (europ*[Title/Abstract]) AND ((prevalence[Title/Abstract]) OR (incidence[Title/Abstract]) OR (epidemiology[Title/Abstract]))”. Bei der ersten Suche ergaben sich 5 Treffer und bei der zweiten Suche 6 Treffer. Nach Bereinigung von Duplikaten und einem Abstract-Screening wurden insgesamt 3 Treffer eingeschlossen (Tabelle 3-10). Publikationen wurden eingeschlossen, wenn Studiendaten oder Angaben zur Schätzung von Prävalenz oder Inzidenz von HAE-Erkrankten mit Bezug zum deutschen oder europäischen Versorgungskontext enthalten waren.

Tabelle 3-10: Eingeschlossene Studien für die Ermittlung der Prävalenz und Inzidenz des HAE ohne Alterseinschränkung

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. (94)	-	Literaturrecherche
<ul style="list-style-type: none"> 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; doi: 10.1016/S1081-1206(10)61121-0. (56) 	Spanien	
<ul style="list-style-type: none"> Stray-Pedersen et al. 2000; Primary immunodeficiency diseases in Norway; J Clin Immunol. 2000 Nov;20(6):477-85; doi: 10.1023/a:1026416017763. (95) 	Norwegen	
<ul style="list-style-type: none"> Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. Br J Dermatol. 2009;161:1153–8; doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x. (55) 	Dänemark	
<ul style="list-style-type: none"> 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; doi: 10.2500/aap.2014.35.3738. (96) 	Schweden	
<ul style="list-style-type: none"> 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. (43) 	Italien	
<ul style="list-style-type: none"> 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; doi: 10.1159/000366276. (97) 	Griechenland	
Martinez-Saguer et al. 2020; Patients with hereditary angioedema and their treatment patterns in Germany: a Delphi consensus study; Eur J Dermatol. 2022 Jul 1;32(4):487-494; doi: 10.1684/ejd.2022.4272. (98)	Deutschland	Literaturrecherche
Stray-Pedersen et al. 2000; Primary immunodeficiency diseases in Norway; J Clin Immunol. 2000 Nov;20(6):477-85; doi: 10.1023/a:1026416017763. (95)	Norwegen	Literaturrecherche

In der orientierenden Literaturrecherche nach relevanten Publikationen ohne Alterseinschränkung wurde ein Review identifiziert, welches Prävalenzraten von HAE-Erkrankten aus Populations-basierten epidemiologischen Publikationen aus Spanien, Norwegen, Dänemark, Schweden, Italien und Griechenland zusammenfasst (43, 55, 56, 94-97) (Tabelle 3-9). Im Rahmen dieser Suche wurde darüber hinaus die Publikation aus Norwegen von Stray-Pedersen et al., die im identifizierten Review berücksichtigt wurde, sowie eine Delphi-Studie aus Deutschland gesichtet (98). 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. Es ist allerdings zu konstatieren, dass eine Studie für Deutschland zeigte, dass das mittlere Alter beim Einsetzen der ersten Symptome 11,2 Jahre (SD \pm 7,7 Jahre, Bereich: 1 - 40 Jahre) beträgt (36). Dennoch wird behelfsweise die identifizierte Literatur basierend auf der Recherche ohne Alterseinschränkung berücksichtigt.

Nach Analyse der gesamten identifizierten Literatur ergibt sich die obere Spanne der Prävalenz (2,59 pro 100.000) aus einer Verordnungsdatenanalyse der deutschen Versorgungsrealität (49). Die niedrigste Prävalenzrate (1,07 pro 100.000) wurde in Griechenland für HAE-Patienten ohne Alterseinschränkung berichtet und als untere Spanne festgelegt (97).

In Ermangelung weiterer Daten für die Ermittlung der Inzidenz wurden die Angaben für die Inzidenz von HAE bei Kindern von 2 bis < 12 Jahren aus der deutschen Verordnungsdatenanalyse entnommen.

Zur Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten 5 Jahre liegen keine Angaben aus der Literatur vor.

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. 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.
2. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1136-48.
3. 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.
4. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):216-29.
5. 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).
6. 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.
7. MacGinnitie AJ. Pediatric hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(5):420-7.
8. 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.
9. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55(10):935-42.

10. Boyle RJ, Nikpour M, Tang ML. Hereditary angio-oedema in children: a management guideline. *Pediatric allergy and immunology*. 2005;16(4):288-94.
11. 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; quiz two pages after page 21.
12. 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.
13. Reshef A, Kidon M, Leibovich I. The Story of Angioedema: from Quincke to Bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):121-39.
14. 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.
15. 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.
16. Davis Ar. C1 inhibitor and hereditary angioneurotic edema. *Annual review of immunology*. 1988;6:595-628.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Longhurst HJ BK. Hereditary angioedema: an update on causes, manifestations and treatment. *British Journal of Hospital Medicine*. 2019;Vol 80, No 7.
22. Hahn J HA, Schuler PJ, Hoffmann TK, Mayer B, Greve J. Survey on hereditary angioedema in a German cohort. *Dermatol Res Skin Care*. 2018.
23. Magerl M, Germenis 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.
24. Konrad Bork S-EB, Petra Koch, Heiko Traupe. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356: 213–17.
25. 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.
26. Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, et al. International consensus on hereditary and acquired angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(6):395-402.
27. Davis AE, 3rd. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol*. 2005;114(1):3-9.
28. 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.

29. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report on extension of marketing authorisation an extension of indication TAKHZYRO (EMA/CHMP/313292/2023). 2023.
30. Leeb-Lundberg LM, Marceau F, Muller-Esterl W, Pettibone DJ, Zuraw BL. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev.* 2005;57(1):27-77.
31. Craig T, Pürsün EA, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organization Journal.* 2012;5(12):182-99.
32. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(3):619-27.
33. Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema Marginatum as an Early Symptom of Hereditary Angioedema: Case Report of 2 Newborns. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20152411.
34. Xcenda GmbH. Qualitative Research with German Clinical Experts on the Treatment of Attacks in Hereditary Angioedema (HAE) in the German Health Care Setting. 2018.
35. HAEi International Patient Organization for C1 Inhibitor Deficiencies. State of Management of HAE in Europe. 2015.
36. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119(3):267-74.
37. Orphanet - Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs. Angioödem, hereditäres [Stand: Oktober 2023]. 2023.
38. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):692-7.
39. Jolles S, Williams P, Carne E, Mian H, Huissoon A, Wong G, et al. A UK national audit of hereditary and acquired angioedema. *Clin Exp Immunol.* 2014;175(1):59-67.
40. Riedler J. Respiratory emergencies in childhood and adolescence. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2011;159(10):938-47.
41. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2010;6(1):1-8.
42. 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(1):44-9.
43. Zanichelli A, Arcoletto 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 J Rare Dis.* 2015;10:11.
44. 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.
45. Hahn J, Hoess A, Friedrich DT, Mayer B, Schauf L, Hoffmann TK, et al. Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(12):1443-9.
46. 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 Asthma Proc.* 2010;31(5):407-14.

47. 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.
48. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *The American journal of managed care.* 2013;19(7 Suppl):s103-10.
49. Prenzel F, Abraham S, Hirche C, Müller G, Kaiser S, Serdani-Neuhaus L, et al. Epidemiology and treatment of children with hereditary angioedema in Germany: A retrospective database study. *Clinical and Translational Allergy.* 2023;13(11).
50. Zuraw BL. Hereditary angioedema. *New England Journal of Medicine.* 2008;359(10):1027-36.
51. Gompels MM, Lock RJ, Abinun M, Bethune CA, Davies G, Grattan C, et al. C1 inhibitor deficiency: consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2005;139(3):379-94.
52. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2017;72(2):300-13.
53. Donaldson VR, F. Hereditary angioneurotic edema: a clinical survey. 1966.
54. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. 2010.
55. Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1153-8.
56. Roche O, Blanch A, Caballero T, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2005;94(4):498-503.
57. Grivcheva-Panovska V, Giannetti B. Hereditary Angioedema Attack in Utero and Treatment of the Mother and Fetus. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4(5):595-600.
58. 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(1):1-9.
59. Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, Gower RG, Baker J, Edelman FJ, et al. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2009;102(5):366-72.
60. Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, et al. Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):94.
61. Zarnowski J, Rabe M, Kage P, Simon JC, Treudler R. Prophylactic Treatment in Hereditary Angioedema Is Associated with Reduced Anxiety in Patients in Leipzig, Germany. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(9):819-26.
62. Martinez-Saguer I, Grumach A, Zwiener R, Simon A, Murphy R, De La Cruz M, et al. BURDEN ON CAREGIVERS TO PEDIATRIC PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA: Results: FROM A MULTINATIONAL SURVEY. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2023;131(5):S36-S7.
63. Takeda Pharmaceuticals International AG. Fachinformation TAKHZYRO 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: November 2023]. 2023.
64. 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.
65. Takeda Manufacturing Austria AG. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: September 2022]. 2022.
66. CSL Behring GmbH. Fachinformation Berinert 2000/3000® [Stand: April 2022]. 2022.

67. BioCryst Ireland Limited. Fachinformation Orladeyo 150 mg Hartkapseln [Stand: Dezember 2022]. 2022.
68. Viartis Healthcare GmbH. Cyklokapron® 500 mg Filmtabletten [Stand: Oktober 2022]. 2022.
69. Takeda Pharmaceuticals International AG. Fachinformation Firazyr® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: April 2023]. 2023.
70. CSL Behring GmbH. Fachinformation Berinert® 500/1500 [Stand: April 2022]. 2022.
71. Pharming Group N. V. Fachinformation Ruconest 2100 Einheiten Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: Juli 2023]. 2023.
72. 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 Asthma Proc.* 2014;35(5):371-6.
73. 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.
74. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(6):513-22.
75. Li HH, Zuraw B, Longhurst HJ, Cicardi M, Bork K, Baker J, et al. Subcutaneous C1 inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema: additional outcomes and subgroup analysis of a placebo-controlled randomized study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:49.
76. Li HH, Mycroft S, Christiansen S, Wood DN, Feuersenger H, Pawaskar D, et al. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(5):365-70.
77. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1733-41 e3.
78. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131-40.
79. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med.* 2012;125(9):938 e1-7.
80. Levy DS, Farkas H, Riedl MA, Hsu FI, Brooks JP, Cicardi M, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous C1-inhibitor in women with hereditary angioedema: subgroup analysis from an open-label extension of a phase 3 trial. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:8.
81. 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.
82. Aygören-Pürsün E, Soteres DF, Nieto-Martinez SA, Christensen J, Jacobson KW, Moldovan D, et al. A randomized trial of human C1 inhibitor prophylaxis in children with hereditary angioedema. *Pediatric allergy and immunology.* 2019;30(5):553-61.
83. Farkas H, Kohalmi KV, Visy B, Veszeli N, Varga L. Clinical Characteristics and Safety of Plasma-Derived C1-Inhibitor Therapy in Children and Adolescents with Hereditary Angioedema-A Long-Term Survey. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(7):2379-83.
84. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *New England Journal of Medicine.* 1972;287(9):452-4.

85. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatric allergy and immunology*. 2002;13(3):153-61.
86. Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: increased number of attacks after frequent treatments with C1 inhibitor concentrate. *Am J Med*. 2009;122(8):780-3.
87. Maurer M, Lumry WR, Li HH, Aygoren-Pursun E, Busse PJ, Jacobs J, et al. Lanadelumab in Patients 2 to Less Than 12 Years Old With Hereditary Angioedema: Results From the Phase 3 SPRING Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023.
88. 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.
89. Buttgereit 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.
90. 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.
91. Anderson J, Maina N. Reviewing clinical considerations and guideline recommendations of C1 inhibitor prophylaxis for hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy*. 2022;12(1):e12092.
92. Johnston DT, Smith RC. Hereditary angioedema: Special considerations in children. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):S43-S6.
93. 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 (EMA/COMP/707768/2018). 2018.
94. Aygoren-Pursun E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):73.
95. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Frøland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *Journal of clinical immunology*. 2000;20:477-85.
96. 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(2):185-90.
97. 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(4):326-32.
98. Martinez-Saguer I, Dominas N, Straben U, Greve J, Brehler R, Magerl M, et al. Patients with hereditary angioedema and their treatment patterns in Germany: a Delphi consensus study. *Eur J Dermatol*. 2022;32(4):487-94.
99. Takeda GmbH. Berechnung von Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulation. 2023.
100. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland [Stand: Oktober 2023]. 2023.
101. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung [Stand: Oktober 2023]. 2023.

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 3-11 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 3-11 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 3-11: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 10 bis unter 20 kg	150 mg alle 4 Wochen	13	1
		150 mg alle 3 Wochen	17,4	1
	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 bis unter 40 kg	150 mg alle 2 Wochen	26,1	1
		150 mg alle 4 Wochen	13	1
	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr	300 mg alle 2 Wochen	26,1	1
		300 mg alle 4 Wochen	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
C1-INH (Cimryze 500 I.E.®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren	500 I.E. alle 3 Tage, kontinuierlich	121,7	1
		500 I.E. alle 4 Tage, kontinuierlich	91,3	1
	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren	nicht bezifferbar, Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		

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)
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren	nicht bezifferbar, Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		
<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>a: Aufgrund des Off-Label Einsatzes der vom G-BA als geeignete Studienkomparatoren umfassten Therapieoptionen, sind für diese Arzneimittel (zVT) keine zulassungskonformen Behandlungsmodi referenzierbar und umfassen damit patientenindividuelle Therapieschemata nach ärztlicher Maßgabe. Folglich sind die entstehenden Kosten nicht bezifferbar.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11: unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-11: werden die Behandlungsmodi sowohl für den zu bewertenden Wirkstoff Lanadelumab als auch für die vom G-BA als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie benannten Arzneimittel, die zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Betracht kommen, abgebildet. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Lanadelumab basieren auf der aktuellen Fachinformation für das vorliegende Anwendungsgebiet (1).

Im Rahmen einer klinischen Studie wird für die zVT, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, eine routinemäßige Prophylaxe (*Long-term prophylaxis*, LTP) mit C1-Esterase-Inhibitoren (C1-INH) als geeigneter Komparator vom G-BA erachtet (2). Die verschiedenen C1-INH weisen lediglich eine partielle oder keine Arzneimittelzulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet auf. Der Wirkstoff C1-INH ist in Form des Fertigarzneimittels Cinryze 500 I.E.® (C1-INH-IV) ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen (3). Für die Teilpopulation der Patienten von 6 bis 11 Jahren konnten Angaben zum Behandlungsmodus aus der Fachinformation des Arzneimittels Cinryze 500 I.E.® entnommen und entsprechend dargestellt werden. Laut Fachinformation sollen Dosierungsintervall und Dosis gegebenenfalls an das individuelle Ansprechen angepasst werden. Keine Angaben konnten zum Behandlungsmodus des Arzneimittels Cinryze 500 I.E.® für die Teilpopulation der Patienten von 2 bis < 6 Jahren aus der Fachinformation extrahiert werden. Die routinemäßige C1-INH-Prophylaxe Berinert 2000/3000 I.E.® (C1-INH-SC) besitzt keine Zulassung für pädiatrische Patienten mit wiederkehrenden Attacken des HAE ab 2 bis < 12 Jahren in Deutschland (4). Demnach liegt für die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes keine zulassungskonforme Behandlungsanweisung für Berinert 2000/3000 I.E.® vor. Inwiefern in der

zulassungsüberschreitenden *Off-Label*-Behandlung mit den betreffenden C1-INH-Therapien (C1-INH-IV für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren; C1-INH-SC für Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren) den Dosierungsangaben für Patienten der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete gefolgt wird, kann nicht abschließend beurteilt werden. Dennoch sind beide Fertigarzneimittel als Teil der zVT relevant und werden daher konsistent in den folgenden Kostendarstellungen dargestellt.

Es wird angenommen, dass die jeweilige Therapieentscheidung für eines der beiden verfügbaren Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff C1-INH zur Routineprophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE sowie hinsichtlich des Behandlungsmodus nach ärztlicher Maßgabe und somit patientenindividuell getroffen wird. Die entstehenden Kosten für die Behandlung mit C1-INH sind nicht abschließend berechenbar, aufgrund der gemäß Zulassung fehlenden Dosierungsanweisungen für eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Cinryze 500 I.E.[®] in der Teilpopulation der 2- bis < 6-jährigen HAE-Patienten sowie insgesamt für Berinert 2000/3000[®]. Auch die Ermittlung einer Kostenspanne ist für die patientenindividuelle Behandlung nach ärztlicher Maßgabe mit den verfügbaren Arzneimitteln, die im Rahmen der zVT, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Betracht kommen, nicht möglich. Es kann jedoch angenommen werden, dass vor dem Hintergrund der gemäß der Fachinformation von Cinryze 500 I.E.[®] gegebenen Option einer Dosierungsintervall- und Dosisadaptation je nach individuellem Ansprechen große Unterschiede hinsichtlich der verabreichten Menge C1-INH und folglich auch der entstehenden Kosten bestehen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Lanadelumab (Takhzyro[®])

Die empfohlene Dosis für Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren basiert für das zu bewertende Arzneimittel Lanadelumab gemäß Fachinformation 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

Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis unter 40 kg, die stabil attackenfrei sind, können bei Vollendung des 12. Lebensjahres die Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

C1-Esterase-Inhibitoren (C1-INH)

In Deutschland gibt es zwei Arzneimittel mit unterschiedlicher Darreichungsform und unterschiedlichem Applikationsweg des Wirkstoffs C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH), die zur routinemäßigen HAE-Prophylaxe zugelassen sind, Cinryze 500 I.E.[®] und Berinert 2000/3000[®].

Cinryze 500 I.E.[®] zur intravenösen Anwendung (C1-INH-IV) ist zugelassen zur Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) mit schweren und wiederkehrenden Attacken eines hereditären Angioödems (HAE), 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 alle 3 oder 4 Tage 500 I.E. per intravenöser Injektion für die Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken bei Kindern von 6 bis 11 Jahre (3). Dosierungsintervall und Dosis sind gegebenenfalls an das individuelle Ansprechen anzupassen. Genaue Angaben zur Dosissteigerung sind der Fachinformation allerdings nicht zu entnehmen. Die amerikanische Zulassung der FDA (*Food and Drug Administration*; US-amerikanische Arzneimittelbehörde) konkretisiert die Dosisanpassung je nach patientenindividuellem Ansprechen mit Dosen bis zu 1.000 I.E. alle 3 oder 4 Tage (5). Darüber hinaus ist die fortbestehende Notwendigkeit einer regelmäßigen Prophylaxe mit C1-INH-IV regelmäßig zu überprüfen.

Berinert 2000/3000® ist als subkutane Injektion (C1-INH-SC) zugelassen zur Prävention von rezidivierenden hereditären Angioödemattacken (HAE) bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel (4). Die empfohlene Dosis von Berinert 2000/3000® zur subkutanen Injektion beträgt 60 I.E./kg Körpergewicht zweimal in der Woche (alle 3 – 4 Tage). Die Dosierung bei Jugendlichen entspricht der Dosierungsanweisung bei Erwachsenen. Gemäß des amerikanischen Zulassungstextes ist die Anwendung von Berinert 2000/3000® (in den USA vertrieben unter HAEGARDA®) auch für Kinder ab 6 Jahren zugelassen und eine Dosierung entsprechend der Angaben der FDA in der amerikanischen Fachinformation mit 60 I.E./kg Körpergewicht zweimal in der Woche (alle 3 – 4 Tage) angezeigt (6).

Die Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine patientenindividuelle Therapieentscheidung nach ärztlicher Maßgabe. Bei einer patientenindividuellen Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit jenen C1-INH-basierten Arzneimitteln ist von relevanten interindividuellen Unterschieden in den verabreichten Wirkstoffmengen C1-INH auszugehen, vor dem Hintergrund des Hinweises in der Fachinformation von Cinryze 500 I.E.®, dass das Dosierungsintervall und die Dosis an das individuelle therapeutische Ansprechen anzupassen sind, sowie vor dem Hintergrund der für Berinert 2000/3000® erfolgenden körperlsgewichtsadjustierten Dosierung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 10 bis unter 20 kg	150 mg alle 4 Wochen	13
		150 mg alle 3 Wochen	17,4
	Zielpopulation, Kinder im Alter von	150 mg alle 2 Wochen	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 bis unter 40 kg	150 mg alle 4 Wochen	13
	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr	300 mg alle 2 Wochen	26,1
		300 mg alle 4 Wochen	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
C1-INH (Cinryze 500 I.E. [®])	Zielpopulation, Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahre	500 I.E. alle 3 Tage, kontinuierlich	121,7
		500 I.E. alle 4 Tage, kontinuierlich	91,3
	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren	nicht bezifferbar, Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	
C1-INH (Berinert 2000/3000 [®])	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren	nicht bezifferbar, Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	
<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>a: Aufgrund des <i>Off-Label</i> Einsatzes der vom G-BA im Kontext der zVT benannten Wirkstoffe sind für diese Arzneimittel (zVT) keine zulassungskonformen Behandlungsmodi referenzierbar und umfassen damit patientenindividuelle Therapieschemata nach ärztlicher Maßgabe. Folglich sind die entstehenden Kosten nicht bezifferbar.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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 pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 10 bis unter 20 kg	13	150 mg	1.950 mg
		17,4	150 mg	2.610 mg
	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 bis unter 40 kg	26,1	150 mg	3.915 mg
		13	150 mg	1.950 mg
	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr	26,1	300 mg	7.830 mg
		13	300 mg	3.900 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
C1-INH (Cinryze 500 I.E.®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren	121,7	500 I.E.	60.850 I.E.
		91,3	500 I.E.	45.650 I.E.
	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren	nicht bezifferbar, Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren	nicht bezifferbar, Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a		
<p>a: Aufgrund des <i>Off-Label</i> Einsatzes der vom G-BA im Kontext der zVT benannten Wirkstoffe sind für diese Arzneimittel (zVT) keine zulassungskonformen Behandlungsmodi referenzierbar und umfassen damit patientenindividuelle Therapieschemata nach ärztlicher Maßgabe. Folglich sind die entstehenden Kosten nicht bezifferbar.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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).

Zu bewertendes Arzneimittel

Lanadelumab (Takhzyro®)

Tabelle 3-13 stellt den Jahresverbrauch von Lanadelumab in Milligramm (mg) basierend auf den Angaben in der Fachinformation dar, wonach die Einzeldosis von Lanadelumab 150 mg bzw. 300 mg beträgt (1).

Gemäß Fachinformation basiert die empfohlene Dosis für Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren für Lanadelumab auf dem Körpergewicht (1).

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

Die entsprechende 150 mg Einzeldosis wird bei Kindern von 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 10 bis unter 20 kg alle 4 Wochen subkutan appliziert, wodurch sich 13 Behandlungstage und ein Jahresverbrauch von 1.950 mg Lanadelumab ergeben. Bei Patienten mit unzureichender Kontrolle der Attacken kann eine Dosiserhöhung auf 150 mg Lanadelumab alle 3 Wochen in Erwägung gezogen werden, wodurch sich 17,4 Behandlungstage mit einem Jahresverbrauch von 2.610 mg ergeben.

Für Kinder von 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 bis unter 40 kg wird die 150 mg Einzeldosis zu Therapiebeginn alle 2 Wochen verabreicht. Pro Jahr ergeben sich daraus 26,1 Behandlungstage und ein Jahresverbrauch von 3.915 mg Lanadelumab. Eine Dosisreduktion auf 150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen kann bei Patienten, die unter einer Behandlung stabil attackenfrei sind, in Erwägung gezogen werden. Hieraus ergeben sich 13 Behandlungstage mit einem Jahresverbrauch von 1.950 mg.

Für Kinder von 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr werden zum Start der Therapie 300 mg Lanadelumab als Einzeldosis alle 2 Wochen gegeben, woraus sich 26,1 Behandlungstage mit einem Jahresverbrauch von 7.830 mg Lanadelumab ergeben. Bei Patienten, die unter einer Behandlung stabil attackenfrei sind, kann eine Dosisreduktion auf 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden, wodurch sich 13 Behandlungstage mit einem Jahresverbrauch von 3.900 mg ergeben.

Der therapeutische Verbrauch entspricht dem tatsächlichen Verbrauch; es entsteht kein Verwurf.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

C1-Esterase-Inhibitoren (C1-INH)

Der Jahresverbrauch von C1-INH ist in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, entsprechend den Angaben der Fachinformationen (3, 4).

Für Cinryze 500 I.E.[®] (C1-INH-IV) ist für die Teilpopulation von 6 bis 11 Jahren gemäß Fachinformation zu Therapiebeginn eine einheitliche Einzeldosis von 500 I.E. anzuwenden, so dass bei Applikation alle 3 Tage (entspricht 121,7 Behandlungstage pro Jahr) ein Jahresverbrauch pro Patient von 60.850 I.E. und bei Applikation alle 4 Tage (entspricht 91,3 Behandlungstage pro Jahr) ein Jahresverbrauch pro Patient in Höhe von 45.650 I.E. C1-INH-IV anfällt (3). Gemäß der Dosierungsempfehlung der Fachinformation sind die Dosis und das Dosierungsintervall von C1-INH-IV an das individuelle Ansprechen anzupassen. Für die Teilpopulation der HAE-Patienten von 2 bis < 6 Jahren können anhand der Fachinformation keine Angaben zu einer zulassungskonformen Dosierung und dem daraus resultierenden Verbrauch gemacht werden. Der therapeutische Verbrauch entspricht dem tatsächlichen Verbrauch; es entsteht kein Verwurf.

Berinert 2000/3000[®] (C1-INH-SC) wird für Patienten mit HAE ab 12 Jahren in Abhängigkeit vom Körpergewicht mit 60 I.E. pro kg Körpergewicht zweimal in der Woche (alle 3 – 4 Tage) dosiert (4). Für einen Einsatz von Berinert 2000/3000[®] bei Patienten mit HAE im Alter von 2 bis < 12 Jahren können laut Fachinformation keine Angaben zu einer zulassungskonformen Dosierung von C1-INH-SC entnommen und dem daraus resultierenden Verbrauch gemacht werden. Im Rahmen einer patientenindividuellen Anwendung und einer zulassungsüberschreitenden Gabe von C1-INH-SC unter Berücksichtigung der 60 I.E./kg Körpergewicht zweimal in der Woche (alle 3 – 4 Tage) benötigt ein 11-jähriger Patient mit durchschnittlich 42,1 kg Körpergewicht somit 2526 I.E. C1-INH (therapeutischer Verbrauch) für eine Einzeldosis, was den tatsächlichen Verbrauch einer Durchstechflasche Berinert 3000 I.E.[®] erfordert (7). Bei 104,3 Behandlungstagen pro Jahr (Dosierung zweimal in der Woche) kontinuierlicher LTP mit Berinert 2000/3000[®] entspricht dies einem tatsächlichen Jahresverbrauch von 312.900 I.E. Ein 2-jähriger Patient benötigt in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform mit einer Dosierung von 60 I.E. pro kg Körpergewicht bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 14,1 kg für eine Einzeldosis 846 I.E. C1-INH (therapeutischer Verbrauch), sodass für eine Einzeldosis ein tatsächlicher Verbrauch einer Durchstechflasche Berinert 2000[®] benötigt wird (7). Bei 104,3 Behandlungstagen pro Jahr (Dosierung zweimal in der Woche) kontinuierlicher HAE-LTP mit Berinert 2000[®] entspricht dies einem tatsächlichen Jahresverbrauch von 208.600 I.E. für einen 2-jährigen Patienten.

Inwiefern in der zulassungsüberschreitenden Behandlung mit den betreffenden C1-INH-LTP den Dosierungsempfehlungen für jeweils zugelassene Anwendungsgebiete gefolgt wird, kann allerdings nicht abschließend beurteilt werden.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Lanadelumab (Takhzyro®)	PZN 19061872 (1 Fertigspritze mit 150 mg Lanadelumab): 10.801,68	9.747,80 [2; 1.051,88] ^a
	PZN 16736329 (6 Fertigspritzen mit 300 mg Lanadelumab): 64.521,81	58.208,56 [2; 6.311,25] ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
C1-INH (Cinryze 500 I.E.®)	PZN 13424925 (2 Durchstechflaschen mit je 500 I.E. C1-INH): 2.045,98	1.849,32 [2; 194,66] ^c
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	PZN 13506600 (20 Durchstechflaschen mit je 2.000 I.E. C1-INH): 67.392,71	55.884,18 [2; 11.506,53] ^d
	PZN 13506623 (20 Durchstechflaschen mit je 3.000 I.E. C1-INH): 101.060,24	83.798,43 [2; 17.259,81] ^e

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
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [2 €] und Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers [1.051,88] nach § 130(a) SGB V.</p> <p>b: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [2 €] und Pflichtrabatt des phamazeutischen Unternehmers [6.311,25] nach § 130(a) SGB V.</p> <p>c: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [2 €] und Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers [194,66] nach § 130(a) SGB V.</p> <p>d: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [2 €] und Pflichtrabatt des phamazeutischen Unternehmers [11.506,53] nach § 130(a) SGB V.</p> <p>e: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V [2 €] und Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers [17.259,81] nach § 130(a) SGB V.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Packungsgröße sowie Preis und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels sowie der verfügbaren Arzneimittel mit dem Wirkstoff C1-INH, die im Rahmen der zVT, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Betracht kommen, wurden der deutschen Lauer-Taxe online mit Stand 01.12.2023 entnommen (8). Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 2 € sowie den Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers, wie jeweils detailliert in Tabelle 3-14 ausgewiesen.

Nach Abzug der genannten Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten:

- Lanadelumab, 1 Fertigspritze mit 150 mg:
10.801,68 € - 2 € (Apothekenrabatt) - 1.051,88 € (Herstellerrabatt) = 9.747,80 €
- Lanadelumab, 6 Fertigspritzen mit 300 mg:
64.521,81 € - 2 € (Apothekenrabatt) - 6.311,25 € (Herstellerrabatt) = 58.208,56 €
- Cinryze 500 I.E.[®], 2 Durchstechflaschen mit je 500 I.E. C1-INH intravenös:
2.045,98 € - 2 € (Apothekenrabatt) - 194,66 € (Herstellerrabatt) = 1.849,32 €
- Berinert 2000[®], 20 Durchstechflaschen mit je 2.000 I.E. C1-INH subkutan:
67.392,71 € - 2 € (Apothekenrabatt) - 11.506,53 € (Herstellerrabatt) = 55.884,18 €
- Berinert 3000[®], 20 Durchstechflaschen mit je 3.000 I.E. C1-INH subkutan:
101.060,24 € - 2 € (Apothekenrabatt) - 17.259,81 € (Herstellerrabatt) = 83.798,43 €

Die empfohlene Dosis Lanadelumab für Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren basiert auf dem Körpergewicht. Für Lanadelumab ist für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 bis unter 40 kg die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße die Packung mit einer Fertigspritze mit 150 mg Lanadelumab. Eine 1er Packung Lanadelumab entspricht einer Einzeldosis. Für ein Behandlungsjahr benötigen Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 10 bis unter 20 kg bei 13 Behandlungstagen (150 mg alle 4 Wochen) 13 Packungen Takhzyro® 150 mg und bei 17,4 Behandlungstagen (150 mg alle 3 Wochen) 17,4 Packungen Takhzyro® 150 mg. Patienten ab 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 bis unter 40 kg benötigen bei 26,1 Behandlungstagen (150 mg Lanadelumab alle 2 Wochen) 26,1 Packungen Takhzyro® 150 mg und bei 13 Behandlungstagen (150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen) 13 Packungen Takhzyro® 150 mg pro Behandlungsjahr. Bei einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr ist für die Patienten ab 2 bis < 12 Jahren die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße die Packung mit 6 Fertigspritzen mit je 300 mg Lanadelumab. Eine 6er Packung Lanadelumab 300 mg entspricht 6 Einzeldosen. Diese Patienten benötigen bei 26,1 Behandlungstagen (300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen) 4,35 6er Packungen Takhzyro® 300 mg und bei 13 Behandlungstagen (300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen) 2,17 6er Packungen Takhzyro® 300 mg pro Behandlungsjahr.

Cinryze 500 I.E.® ist nur mit einer Packungsgröße mit 2 Durchstechflaschen á 500 I.E. C1-INH verfügbar. Diese ist demnach die wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße für die LTP mit C1-INH-IV für Patienten von 6 bis 11 Jahren. Eine 2er Packung Cinryze 500 I.E.® entspricht 2 Einzeldosen von je 500 I.E. C1-INH. Für ein Jahr werden bei kontinuierlicher, prophylaktischer C1-INH-IV-Gabe für Patienten von 6 bis 11 Jahren 60,85 Packungen (Dosierung alle 3 Tage) bzw. 45,65 Packungen (Dosierung alle 4 Tage) Cinryze 500 I.E.® verbraucht.

Sowohl für Berinert 2000® als auch für Berinert 3000® ist eine Packungsgröße mit je 20 Durchstechflaschen erhältlich, die jeweils 2.000 I.E. (Berinert 2000®) bzw. 3.000 I.E. (Berinert 3000®) C1-INH enthalten. Diese stellen für die C1-INH-SC Anwendung die wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Packungsgrößen dar. Bei 104,3 Behandlungstagen pro Jahr (Dosierung zweimal in der Woche) kontinuierlicher LTP mit Berinert 3000® benötigt ein 11-jähriger Patient 5,22 20er Packungen Berinert 3000®. Ein 2-jähriger Patient benötigt in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform pro Behandlungsjahr 5,22 20er Packungen Berinert 2000®.

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 3-15 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 3-15: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
C1-INH (Cinryze 500 I.E.®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren	entfällt	entfällt	entfällt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 verfügbaren Arzneimittel mit dem Wirkstoff C1-INH wurden keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht (1, 3, 4).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

In den Fachinformationen sowohl des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab als auch der beiden verfügbaren Arzneimittel mit dem Wirkstoff C1-INH wurden keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht (1, 3, 4).

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-17: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
C1-INH (Cinryze 500 I.E.®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren	entfällt	entfällt
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren	entfällt	entfällt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lanadelumab (Takhzyro®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 10 bis unter 20 kg	126.721,40 169.611,72	entfällt	entfällt	126.721,40 169.611,72
	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 20 bis unter 40 kg	126.721,40 254.417,58	entfällt	entfällt	126.721,40 254.417,58
	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr	126.116,38 253.207,24	entfällt	entfällt	126.116,38 253.207,24
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
C1-INH (Cinryze 500 I.E.®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren	84.421,46 112.531,12	entfällt	entfällt	84.421,46 112.531,12
	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren	nicht bezifferbar, Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a			

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
C1-INH (Berinert 2000/3000®)	Zielpopulation, Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren	nicht bezifferbar, Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a			
a: Aufgrund des <i>Off-Label</i> 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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Preisangaben bis auf die zweite Nachkommastelle gerundet angegeben. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und der verfügbaren Arzneimittel mit dem Wirkstoff C1-INH, die im Rahmen der zVT einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Betracht kommen, sind in Tabelle 3-18 aufgeführt.

Die den Berechnungen zugrundeliegende Excel-Tabelle ist als Referenz beigelegt (9).

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 in der GKV zu versorgenden Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, wurde im Abschnitt 3.2.4 mit 15 Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE (Spanne: 1 bis 29 Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE) berechnet.

Lanadelumab wurde am 22.11.2018 für Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE zugelassen und anschließend am 01.02.2019 erstmalig in Deutschland in Verkehr gebracht (10). In der vorliegenden Indikation für Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE ist Lanadelumab seit dem 15.11.2023 das einzig vollumfänglich zugelassene Arzneimittel und steht grundsätzlich allen Patienten zur Verfügung, unter Berücksichtigung der Vorgaben der Fachinformation zur qualitätsgesicherten Anwendung (1, 11).

Gemäß den relevanten systematischen Leitlinien wird in Anbetracht der derzeitigen limitierten Evidenz eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-INH einheitlich für pädiatrische Patienten mit HAE empfohlen (12, 13). Die aktuell verfügbaren Arzneimittel mit dem Wirkstoff C1-INH (Cinryze 500 I.E.[®] und Berinert 2000/3000[®]), sind eingeschränkt ab 6 Jahren oder gar nicht in der relevanten Patientenpopulation für die Routineprophylaxe von rezidivierenden Angioödem-Attacken zugelassen (3, 4). Es besteht demnach eine Diskrepanz zwischen der Zulassung und den Therapieempfehlungen der relevanten Leitlinien.

Aufgrund der therapeutisch positiven Eigenschaften von Lanadelumab und des im Vergleich zu C1-INH-LTP patientenfreundlicheren Dosierungsregimes kann davon ausgegangen werden, dass viele Patienten, für die eine LTP mit Lanadelumab grundsätzlich in Frage kommt, diese auch erhalten.

Patienten mit Kontraindikationen

Basierend auf den Fachinformationen von Lanadelumab und der C1-INH-LTP sind Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen seiner sonstigen Bestandteile kontraindiziert (1, 3, 4). 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 im vorliegenden Anwendungsgebiet aus der Versorgungsrealität liegen nicht vor. Betrachtet man annäherungsweise die Abbruchdaten der SPRING-Studie, lässt sich feststellen, dass in der Studie einer von insgesamt 21 mit Lanadelumab behandelten Patienten (entspricht 4,8 %) die Studie nicht abgeschlossen hat (14).

Patientenpräferenzen

Zu Patientenpräferenzen liegen bisher keine Daten vor, daher können keine Angaben zu Patientenpräferenzen zu dem zu bewertenden Arzneimittel gemacht werden.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Da es sich in der vorliegenden Indikation um Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) handelt, wird davon ausgegangen, dass die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT 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 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.

Gemäß Fachinformation basiert die empfohlene Dosis für Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren für Lanadelumab auf dem Körpergewicht (1).

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

In der pivotalen SPRING-Studie wurde den Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren sowohl im Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182, 26 Wochen) als auch im konsekutiven Behandlungszeitraum B (Tag 183 bis Tag 364, 26 Wochen) eine fixe Dosierung von 150 mg

Lanadelumab alle 4 Wochen verabreicht (14). Dosierungsmodifikationen konnten nach dem Ermessen des Prüfarztes in Betracht gezogen werden. Im Behandlungszeitraum A erhielten die Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren 150 mg Lanadelumab alle 2 Wochen und konnten im Behandlungszeitraum B das Dosierungsschema beibehalten. Falls die Krankheitsaktivität im Behandlungszeitraum A mit Lanadelumab ausreichend kontrolliert war, konnte im Behandlungszeitraum B optional nach Ermessen des Prüfarztes auf eine Dosis von 150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen gewechselt werden. Eine Dosierung von 300 mg Lanadelumab alle 2 respektive alle 4 Wochen war für das Studienkollektiv der SPRING-Studie nicht vorgesehen und wurde somit nicht untersucht.

- Gemäß dem durchschnittlichen Gewicht eines Kindes in Deutschland sind Kinder unter 20 kg Körpergewicht < 6 Jahre alt (7). In Anbetracht der SPRING-Studienergebnisse für das Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit für die Teilpopulation der 2 bis < 6-Jährigen (75 %, 3 von 4 Patienten) ist anzunehmen, dass die Dosiserhöhung von 150 mg alle 4 Wochen auf 150 mg alle 3 Wochen in der Routineversorgung für einen geringeren Anteil in Erwägung gezogen wird.
- Demgegenüber zeigen die Resultate der SPRING-Studie, dass speziell für die Teilpopulation der Patienten ab 6 bis < 12 Jahren, die die durchschnittlichen Patienten in Deutschland mit einem Körpergewicht von 20 bis unter 40 kg repräsentieren, davon ausgegangen werden kann, dass ein relevanter Anteil unter einer LTP mit 150 mg Lanadelumab alle 2 Wochen attackenfrei ist und folglich die Dosis von 150 mg Lanadelumab alle 2 Wochen auf 150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen reduziert werden kann. Im Rahmen der pivotalen SPRING-Studie verlängerten fast die Hälfte (41 %, 7 von 17 Patienten) der Studienteilnehmer nach 26 Wochen die Applikationsfrequenz auf eine Gabe alle 4 Wochen.
- Auch für Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr, die nach dem durchschnittlichen Körpergewicht in Deutschland zwischen 11 und 12 Jahre alt sind, wird davon ausgegangen, dass ein substanzieller Anteil eine Dosisreduktion von 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen auf alle 4 Wochen vollzieht. Grundlage dieser Annahme sind die Resultate der HELP-Studie und der Extensionsstudie HELP-OLE für erwachsene und jugendliche Patienten ≥ 12 Jahre mit HAE sowie der Erfahrung aus der Versorgungspraxis vor dem Hintergrund der Empfehlung der Fachinformation, dass ab 12 Jahren eine Dosisreduktion von 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen auf 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen insbesondere bei Patienten mit geringem Körpergewicht in Erwägung zu ziehen ist (1, 15-18).

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass insgesamt für einen erheblichen Anteil der Patienten ab 2 Jahren, die zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE mit Lanadelumab behandelt werden, die entstehenden Jahrestherapiekosten in der Versorgungsrealität im unteren Bereich der errechneten Kostenspanne aus Abschnitt 3.3.5 liegen.

Bei der Einnahme von Cinryze 500 I.E.[®] (C1-INH-IV) ist für die Teilpopulation der Patienten von 6 bis < 12 Jahren gemäß Fachinformation zu Therapiebeginn eine einheitliche Einzeldosis

von 500 I.E. alle 3 oder 4 Tage angezeigt. Gemäß der Dosierungsempfehlung der Fachinformation sind die Dosis und das Dosierungsintervall von C1-INH-IV an das individuelle Ansprechen anzupassen. Die amerikanische Zulassung der FDA (*Food and Drug Administration*; US-amerikanische Arzneimittelbehörde) konkretisiert die Dosisanpassung je nach patientenindividuellem Ansprechen mit Dosen bis zu 1.000 I.E. alle 3 oder 4 Tage (5).

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 Fachinformation von Lanadelumab für das vorliegende Anwendungsgebiet (1). Auch die Verbrauchsangaben wurden aus den Angaben der Fachinformationen berechnet. Für die zVT wurden die für die vorliegende Indikation teilweise gültigen Anweisungen zum Behandlungsmodus sowie zu den Behandlungstagen der aktuellen Fachinformationen entnommen (3, 4).

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 01.12.2023 (8). 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. Takeda Pharmaceuticals International AG. Fachinformation TAKHZYRO 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: November 2023]. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-277. 2021.
3. Takeda Manufacturing Austria AG. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: September 2022]. 2022.
4. CSL Behring GmbH. Fachinformation Berinert 2000/3000® [Stand: April 2022]. 2022.
5. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Package Insert Cinryze [Stand: März 2022]. 2022.
6. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Package Insert Haegarda [Stand: September 2020]. 2020.
7. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg [Stand: 2017]. 2017.
8. Lauer-Fischer GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0 [Stand: 01.12.2023]. [available from: <https://portalcgmlauercom/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>]. 2023.
9. Takeda GmbH. Berechnung der Arzneimittelkosten [Stand: 01.12.2023]. 2023.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Maurer M, Lumry WR, Li HH, Aygoren-Pursun E, Busse PJ, Jacobs J, et al. Lanadelumab in Patients 2 to Less Than 12 Years Old With Hereditary Angioedema: Results From the Phase 3 SPRING Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

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 zu bewertenden Arzneimittels 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.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Lanadelumab hat eine Haltbarkeit von 2 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. Wenn eine Fertigspritze aus einer Bündelpackung aus dem Kühlschrank entnommen wird, sollen die verbleibenden Fertigspritzen bis zur späteren Verwendung in den Kühlschrank zurückgelegt werden.

Lanadelumab ist in Einweg-Fertigspritzen erhältlich.

Vor der Anwendung ist das Aussehen der Lösung visuell zu überprüfen. Die Lösung sollte klar oder leicht gelb sein. Lösungen, die verfärbt sind oder Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden. Kräftiges Schütteln ist zu vermeiden.

Nach dem Herausnehmen der Einweg-Fertigspritze aus dem Kühlschrank sollte 15 Minuten vor der Injektion gewartet werden, damit die Lösung Raumtemperatur erreichen kann.

Lanadelumab ist durch die Betreuungsperson subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm zu injizieren (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte nur durch einen in der Behandlung von Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE) erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Dosierung:

Kinder im Alter von 2 bis unter 12 Jahren

Die empfohlene Dosis Lanadelumab für Kinder im Alter von 2 bis unter 12 Jahren basiert auf dem Körpergewicht (siehe nachstehende Tabelle).

Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis unter 40 kg, die stabil attackenfrei sind, können bei Vollendung des 12. Lebensjahres die Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.

Empfohlene Dosis bei Kindern im Alter von 2 bis unter 12 Jahren

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 (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Versäumte Dosen

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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lanadelumab bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

Jede Einheit (Fertigspritze) Lanadelumab ist nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Die Injektion ist auf die empfohlenen Injektionsstellen zu beschränken: das Abdomen, die Oberschenkel und die äußeren Oberarme (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es wird empfohlen, die Injektionsstelle turnusmäßig zu wechseln.

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.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln zu verbessern, sind der Name und die Chargennummer des angewendeten Arzneimittels sorgfältig zu dokumentieren.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Allgemein

Lanadelumab ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen. Im Falle einer HAE-Durchbruchsattacke ist eine individuell auf den Patienten abgestimmte Behandlung mit einer zugelassenen Bedarfsmedikation einzuleiten.

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Lanadelumab bei HAE-Patienten mit normaler C1-INH-Aktivität vor.

Beeinflussung von Gerinnungstests

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. Die Hemmung von Plasmakallikrein durch 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 (INR).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Fertigspritze oder Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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 der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Lanadelumab während der Schwangerschaft vermieden werden.

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.

Fertilität

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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lanadelumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

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 1 Tag nach Beginn ab, wobei die mediane Dauer 6 Minuten betrug.

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen (leichter und mittelschwerer Pruritus, Unbehagen und Kribbeln der Zunge) beobachtet (1,2 %), siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3-19 sind die in der HELP-Studie beobachteten Nebenwirkungen zusammengefasst; in diese Studie wurden 84 Teilnehmer mit HAE aufgenommen, die mindestens eine Lanadelumab-Dosis erhielten.

Die Häufigkeit der in der Tabelle 3-19 aufgelisteten unerwünschten Wirkungen ist wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Tabelle 3-19: Im Zusammenhang mit Lanadelumab berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit*	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Makulo-papulöser Ausschlag	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie	Häufig

Systemorganklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Häufigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle**	Sehr häufig
Untersuchungen	Alaninaminotransferase erhöht	Häufig
	Aspartataminotransferase erhöht	Häufig
*Überempfindlichkeit umfasst: Pruritus, Unbehagen und Kribbeln der Zunge. **Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen: Schmerz, Erythem, blaue Flecken, Unbehagen, Hämatom, Blutung, Pruritus, Schwellung, Induration, Parästhesie, Reaktion, Wärmegefühl, Ödem und Ausschlag.		

Die vorliegenden Sicherheitsdaten aus der Erweiterungsstudie zu HELP stimmen mit den Sicherheitsdaten aus der HELP-Studie überein (siehe Tabelle 3-19).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Lanadelumab 300 mg/2 ml wurde in der HELP-Studie und in der Erweiterungsstudie zu HELP an einer Untergruppe von 23 Studienteilnehmern im Alter von 12 bis unter 18 Jahren untersucht. In der SPRING-Studie wurde die Sicherheit von Lanadelumab außerdem bei einer Dosierung von 150 mg/1 ml an 21 Studienteilnehmern im Alter von 2 bis unter 12 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Kein Studienteilnehmer unter 3,5 Jahren erhielt in dieser Studie Lanadelumab. Es wurden keine neuen Nebenwirkungen identifiziert. Die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit der pädiatrischen Studienteilnehmer stimmten mit den Studienergebnissen für alle Studienteilnehmer überein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich- Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

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.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (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 (2).

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte nur durch einen in der Behandlung von Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE) erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

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.

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.

Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die in der Dossievorlage angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR und Folgendes ist aufgeführt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die erforderlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten und -Maßnahmen durch, die im vereinbarten RMP in Modul 1.8.2 der Genehmigung für das Inverkehrbringen und in allen vereinbarten späteren Aktualisierungen des RMP aufgeführt sind.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- bei jeder Änderung des Risikomanagementsystems, insbesondere bei Erhalt neuer Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Profiles führen können, oder bei Erreichen eines wichtigen Meilensteins (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 medizinisch bedeutsame Nutzen 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 risikominimierenden Routine-Maßnahmen zusammengefasst (3). In Tabelle 3-20 sind diese 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 in der Fachinformation und dem EPAR inklusive der vorliegenden Annexe des Arzneimittels beschrieben (1-4).

Tabelle 3-20: EU Risk Management Plan – Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Das Risiko ist in der Fachinformation von Lanadelumab (Takhzyro®) beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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. ○ 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 	keine

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für die Risikominimierung	
	routinemäßige	zusätzliche
	<p>Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Anschließend könnte Lanadelumab während der Stillzeit angewendet werden, wenn eine klinische Notwendigkeit dazu besteht.</p> <p>Routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten, in denen spezifische klinische Maßnahmen zur Abwehr des Risikos empfohlen werden:</p> <p>Vorsicht bei der Anwendung von Lanadelumab während der Schwangerschaft und Stillzeit, da keine oder nur begrenzte Informationen vorliegen.</p> <p>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen:</p> <p>Keine.</p>	
<p>Quelle: EU Risk Management Plan, Fachinformation und EPAR inklusive der vorliegenden Annexe des Arzneimittels (1-4).</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 medizinisch bedeutsame Nutzen die gesamte Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation 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 medizinisch bedeutsame Nutzen die gesamte Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation 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, der EU-Risk-Management-Plan und der EPAR inklusive der vorliegenden Annexe herangezogen (1-4).

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. Takeda Pharmaceuticals International AG. Fachinformation TAKHZYRO 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: November 2023]. 2023.
2. Takeda Pharmaceuticals International AG. TAKHZYRO product information (EMA/H/C/004806 - X/0034/G). 2023.
3. Takeda Pharmaceutical Company Ltd. EU Risk Management Plan (RMP) for TAKHZYRO (Lanadelumab) [Stand: 28. Juli 2023],. 2023;EU Risk Management Plan – Version 3.2.
4. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) Takhzyro (EMA/CHMP/313292/2023). 2023;Procedure No. EMA/H/C/004806/X/0034/G.

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 3-21 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 3-21 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 3-21: 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 Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab mit Stand [November 2023] 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 3-21, 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 3-21 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. Takeda Pharmaceuticals International AG. Fachinformation TAKHZYRO 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: November 2023]. 2023.