

Lanadelumab (hereditäres Angioödem, 2 bis 11 Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-135

Version: 1.0

Stand: 06.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1739

DOI: 10.60584/A23-135

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Lanadelumab (hereditäres Angioödem, 2 bis 11 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß
§ 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.12.2023

Interne Projektnummer

A23-135

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-135>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lanadelumab (hereditäres Angioödem, 2 bis 11 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-135>.

Schlagwörter

Lanadelumab, Angioödem – Hereditäres, Kind - Vorschul, Kind, Nutzenbewertung

Keywords

Lanadelumab, Angioedemas – Hereditary, Child - Preschool, Child, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Bent Müller
- Nadia Abu Rajab
- Erika Baumbach
- Dorothee Ehlert
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Lanadelumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Lanadelumab wird bei Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lanadelumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2023 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.7
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.8
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.9
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
I 6 Literatur	I.11
I Anhang A Suchstrategien.....	I.12
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.13

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lanadelumab.....	I.5
Tabelle 3: Lanadelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lanadelumab.....	I.7
Tabelle 5: Lanadelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAE	hereditäres Angioödem
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lanadelumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lanadelumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE ^{b, c}	Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Lanadelumab nur Patientinnen und Patienten mit HAEs Typ I oder Typ II umfasst. c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen. d. C1-Esterase-Inhibitor ist erst ab 6 Jahren zugelassen. Gemäß G-BA gilt die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard im zu bewertenden Anwendungsgebiet und ist den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem</p>	

Der pU weicht von den Vorgaben des G-BA ab und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie, wobei er sich auf eine veraltete Festlegung des G-BA bezieht. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Abweichung des pU bleibt für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz, da der pU keine vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung vorlegt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

Der pU erwähnt im Dossier bei der Ableitung des Zusatznutzens Ergebnisse der Zulassungsstudie SPRING, zieht diese Studie jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht, da die 1-armige Studie SPRING keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Lanadelumab.

Tabelle 3: Lanadelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE ^{b, c}	Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor ^d	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Lanadelumab nur Patientinnen und Patienten mit HAEs Typ I oder Typ II umfasst.
c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen.
d. C1-Esterase-Inhibitor ist erst ab 6 Jahren zugelassen. Gemäß G-BA gilt die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard im zu bewertenden Anwendungsgebiet und ist den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lanadelumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE ^{b, c}	Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor ^d
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Lanadelumab nur Patientinnen und Patienten mit HAEs Typ I oder Typ II umfasst. c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen. d. C1-Esterase-Inhibitor ist erst ab 6 Jahren zugelassen. Gemäß G-BA gilt die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard im zu bewertenden Anwendungsgebiet und ist den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem	

Der pU weicht von den Vorgaben des G-BA ab und benennt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie, wobei er sich auf eine veraltete Festlegung des G-BA bezieht. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Abweichung des pU bleibt für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz, da der pU keine vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung vorlegt (siehe Abschnitt I 3).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lanadelumab (Stand zum 09.10.2023)
- bibliografische Recherche zu Lanadelumab (letzte Suche am 09.10.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Lanadelumab (letzte Suche am 09.10.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Lanadelumab (letzte Suche am 20.10.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Lanadelumab (letzte Suche am 19.12.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

Der pU erwähnt bei der Ableitung des Zusatznutzens (Modul 4 B, Abschnitt 4.4.2) Ergebnisse der Zulassungsstudie SPRING [2], zieht diese Studie jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Studie SPRING

In die 1-armige Studie SPRING wurden Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren mit einer dokumentierten Diagnose eines HAE (Typ I oder II) eingeschlossen. Insgesamt wurden 24 Patientinnen und Patienten in der ersten Studienphase beobachtet. In dieser mussten alle Patientinnen und Patienten ihre bisherige Langzeitprohylaxe absetzen und es wurde über bis zu 12 Wochen die HAE-Attackenrate zu Baseline bestimmt. 21 Patientinnen und Patienten, die in diesen 3 Monaten ≥ 1 HAE-Attacke berichteten, traten in den 52-wöchigen Behandlungszeitraum mit Lanadelumab ein. Nach Ende des 52-wöchigen Behandlungszeitraums wurden die Patientinnen und Patienten je nach Dosierung für weitere 2 bzw. 4 Wochen nachbeobachtet. Das primäre Ziel der Studie war die Evaluation der Sicherheit und der Pharmakokinetik von Lanadelumab.

Da in der Studie SPRING kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, ist diese für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Lanadelumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE ^{b, c}	Routineprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Lanadelumab nur Patientinnen und Patienten mit HAEs Typ I oder Typ II umfasst. c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen. d. C1-Esterase-Inhibitor ist erst ab 6 Jahren zugelassen. Gemäß G-BA gilt die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard im zu bewertenden Anwendungsgebiet und ist den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Maurer M, Lumry WR, Li HH et al. Lanadelumab in patients 2 to <12 years old with hereditary angioedema; results from the Phase 3 SPRING Study. The journal of allergy and clinical immunology In practice 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.09.009>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Lanadelumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
lanadelumab OR Dx-2930 OR SHP-643 OR TAK-743

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
lanadelumab* OR Dx-2930 OR Dx2930 OR (Dx 2930) OR SHP-643 OR SHP643 OR (SHP 643) OR TAK-743 OR TAK743 OR (TAK 743)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
lanadelumab OR Dx-2930 OR Dx2930 OR Dx 2930 OR SHP-643 OR SHP643 OR SHP 643 OR TAK-743 OR TAK743 OR TAK 743

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Lanadelumab ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen.

Wenn eine Lanadelumab-Dosis versäumt wird, ist der Patient oder die Betreuungsperson anzuweisen, die Dosis so schnell wie möglich zu verabreichen. Das nachfolgende

Dosierungsschema muss abhängig von der beabsichtigten Häufigkeit der Dosisgabe gegebenenfalls angepasst werden, um folgende Abstände zu gewährleisten:

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

Es ist nicht zu erwarten, dass das Alter Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Lanadelumab hat. Für Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Es wurden keine Studien zu Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Lanadelumab hat. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Es wurden keine Studien zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Lanadelumab oder auf das Sicherheitsprofil hat. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine speziellen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Auf der Grundlage der Merkmale von Lanadelumab sind keine

pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln zu erwarten.

Wie erwartet führt die gleichzeitige Anwendung der Bedarfsmedikation C1-Esterase-Inhibitor, basierend auf dem Wirkmechanismus von Lanadelumab und C1-Esterase-Inhibitor, zu einer additiven Wirkung auf die Lanadelumab-cHMWK-Reaktion.

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet. Es liegen keine Informationen zur Identifizierung möglicher Anzeichen und Symptome einer Überdosierung vor. Falls Symptome auftreten, wird eine symptomatische Behandlung empfohlen. Es ist kein Antidot verfügbar.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lanadelumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Lanadelumab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Es ist nicht bekannt, ob Lanadelumab in die Muttermilch übergeht. Humane IgG gehen bekanntermaßen während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch über, welche kurz danach auf geringe Konzentrationen absinken; während dieses kurzen Zeitraums kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Anschließend könnte Lanadelumab während der Stillzeit angewendet werden, wenn eine klinische Notwendigkeit dazu besteht.

Die Wirkung von Lanadelumab auf die Fertilität wurde beim Menschen nicht untersucht. Bei Java-Affen hatte Lanadelumab keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität.

Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet. Es liegen keine Informationen zur Identifizierung möglicher Anzeichen und Symptome einer Überdosierung vor. Falls Symptome auftreten, wird eine symptomatische Behandlung empfohlen. Es ist kein Antidot verfügbar.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der medizinisch bedeutsame Nutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) ...	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Literatur.....	II.16

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAE	hereditäres Angioödem
LTP	Long-term prophylaxis (Langzeitprophylaxe)
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das hereditäre Angioödem (HAE) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet laut der Fachinformation von Lanadelumab [1] aus Patientinnen und Patienten ab 2 bis 11 Jahren, für die eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt.

Der pU operationalisiert die Zielpopulation als Patientinnen und Patienten, die eine Langzeitprophylaxe (LTP) bereits erhalten. Diese vom pU vorgenommene Operationalisierung wird in Abschnitt II 1.3.1 (Schritt 2) beschrieben.

Der pU stellt weiterhin dar, dass die Zulassung von Lanadelumab zur routinemäßigen HAE-Prophylaxe neben den HAE-Typen I und II auch den seltenen Typ III umfasse. Gemäß den Angaben des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird allerdings davon ausgegangen, dass vom vorliegenden Anwendungsgebiet nur diejenigen Patientinnen und Patienten umfasst sind, bei denen ein HAE vom Typ I oder Typ II vorliegt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU führt die Erkrankung bei Patientinnen und Patienten mit bereits beginnender Symptomatik und einem schweren klinischen Verlauf – angezeigt durch eine hohe Krankheitsaktivität und eine verminderte Lebensqualität – zu einem hohen, unzureichend gedeckten Versorgungsbedarf. Demnach habe eine leicht zu verabreichende und gut zu tolerierende LTP für die symptomatischen Patientinnen und Patienten eine bedeutende Relevanz, um die Anzahl, Dauer und Schwere der HAE-Attacken zu reduzieren.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Gesamtbevölkerung in Deutschland im Alter von 2 bis 11 Jahren im Jahr 2021	–	7 778 691
2	Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren, für die eine LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt	0,02–0,45 pro 100 000	2–35
3	Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren in der GKV, für die eine LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt	83,83%	1–29

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem, LTP: Langzeitprophylaxe, pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Gesamtbevölkerung in Deutschland im Alter von 2 bis 11 Jahren im Jahr 2021

Der pU weist für die Ausgangsbasis eine Anzahl von 7 778 691 Personen im Alter von 2 bis 11 Jahren in Deutschland für das Jahr 2021 aus. Diese Angabe lässt sich der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus 2011 zum Stichtag 31.12.2021 durch das Statistische Bundesamt [2] entnehmen.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren, für die eine LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt

Der pU operationalisiert die Zielpopulation als solche Patientinnen und Patienten, die bereits eine LTP erhalten. Hierfür weist er eine Prävalenzspanne von 0,02 bis 0,45 pro 100 000 Personen aus.

Untere Grenze

Für die untere Grenze greift der pU auf eine Auswertung von GKV-Verordnungsdaten aus der LRx-Datenbank des Unternehmens IQVIA von Prenzel et al. (2023) zurück [3]. Die LRx-Datenbank beinhaltet longitudinale Verordnungsdaten, die anhand von anonymisierten Rezeptdaten aus Apothekenabrechnungszentren erfasst werden und der Publikation zufolge 84 % aller Patientinnen und Patienten in der GKV abdeckt.

In der nicht-interventionellen, retrospektiven Analyse wurden zwischen 2016 bis 2021 epidemiologische Daten zu HAE ausgewertet, um unter anderem die Prävalenz der HAE bei Patientinnen und Patienten unter 12 Jahren zu bestimmen. Für seine weiteren Berechnungen legt der pU den Analysezeitraum von 2017 bis 2021 zugrunde, da der intravenöse C1-Esterase-Inhibitor [4] erst 2017 zur LTP bei Kindern ab 6 Jahren zugelassen wurde. In diesem Zusammenhang gibt er an, dass in dem Analysezeitraum kein weiteres Arzneimittel für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren für die LTP zugelassen war. Um den Anteil derjenigen Patientinnen

und Patienten unter 12 Jahren mit HAE und einer LTP zu ermitteln, wurden folgende Aufgreifkriterien zugrunde gelegt (siehe Supplementary Material zu [3]):

- Verordnung einer LTP über den zum Zeitpunkt der Analyse einzig zugelassenen intravenösen C1-Esterase-Inhibitor [4] mit > 7 Flaschen pro 28 Tagen

und ggf.

- eine zusätzliche Verordnung einer Bedarfsbehandlung mit einem der beiden intravenös zu verabreichenden C1-Esterase Inhibitoren [4,5] Conestat alfa [6] oder Icatibant [7] mit ≤ 7 Flaschen pro 28 Tagen

Ausgeschlossen aus der Auswertung wurden Kinder < 2 Jahren, da es keine Zulassung und Empfehlung zur LTP in dieser Altersgruppe gibt [3].

Unter Berücksichtigung der Aufgreifkriterien legt der pU die für den Analysezeitraum niedrigste 12-Monatsprävalenz für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren zugrunde, die mit 0,02 pro 100 000 Personen im Jahr 2021 vorlag (siehe Supplementary Material zu [3]).

Obere Grenze

Für die obere Grenze nimmt der pU an, dass die Indikationsstellung für eine LTP bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar sei und ermittelt einen Anteilswert ohne Alterseinschränkung.

Hierfür greift er auf die Ergebnisse einer Delphi-Befragung von 8 deutschen HAE-Expertinnen und Experten aus der Publikation von Martinez-Saguer et al. (2022) [8] zurück. Die Delphi-Befragung, die zwischen August und Oktober 2020 durchgeführt wurde, umfasst eine konsensbasierte 2-rundige Befragung von Expertinnen und Experten, welche der Publikation zufolge rund 75 % aller deutschen Patientinnen und Patienten mit HAE behandeln. Im Rahmen dieser Befragung wurde der Konsens der Expertinnen und Experten als eine Übereinstimmung von mindestens 75 % der Befragten definiert.

Die befragten Expertinnen und Experten schätzten demnach, dass 1350 Patientinnen und Patienten in Deutschland mit HAE diagnostiziert seien. Darüber hinaus schätzten sie, dass 28 % der diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit einer LTP behandelt werden [8]. Aus diesen Angaben berechnet der pU eine Prävalenzrate von 0,45 pro 100 000, in dem er den geschätzten Anteil von 28 % der Patientinnen und Patienten mit LTP auf die geschätzten 1350 HAE-Erkrankten überträgt und diese durch die Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 (83 237 124 Personen) [2] dividiert.

Werden die vom pU ermittelten Prävalenzraten von 0,02 bis 0,45 pro 100 000 Personen auf die in Schritt 1 ermittelte Gesamtbevölkerung im Alter von 2 bis 11 Jahren übertragen, so ergibt sich eine Anzahl von 2 bis 35 Patientinnen und Patienten mit HAE und einer LTP.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren in der GKV, für die eine LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt

Der pU multipliziert die Spanne aus Schritt 2 mit dem GKV-Anteil von 83,83 %, den er als Quotient aus der Anzahl der GKV-Versicherten unter 15 Jahren im Jahr 2021 (9 729 727) [9] und der geschätzten Anzahl der in Deutschland lebenden Personen unter 15 Jahren (11 606 935) aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes im Jahr 2021 [2] bildet. Es ergibt sich eine Anzahl von 1 bis 29 Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren in der GKV, die für eine LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommen.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Im Folgenden werden bestehende Unsicherheiten aufgeführt.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 11 Jahren, für die eine LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt

Sowohl die Prävalenzrate aus der Verordnungsdatenanalyse von Prenzel et al. [3] für die untere Grenze, als auch die Prävalenzschätzung die der pU aus der Delphi-Befragung basierend auf der Publikation von Martinez-Saguer et al. [8] für die obere Grenze gewinnt, beziehen sich auf Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse bzw. der Befragung bereits mit einer LTP behandelt werden. Hierdurch bleiben sämtliche Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die zwar aktuell keine LTP erhalten, für die jedoch eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt und die somit zur Zielpopulation gehören.

Weiterhin ist von einer Unsicherheit auszugehen, da sich beide Anteilswerte nur auf diejenigen Patientinnen und Patienten beziehen, die im entsprechenden Zeitraum der Analysejahre (2020 [8] bzw. 2021 [3]) mit einer routinemäßigen Prophylaxe behandelt werden. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die im aktuellen Jahr eine solche Prophylaxe infrage kommt, kann abweichen. In der internationalen Leitlinie der World Allergy Organization / European Academy of Allergy and Clinical Immunology (2022) [10] wird beispielsweise empfohlen, dass alle Patientinnen und Patienten mindestens 1-mal pro Jahr für eine LTP bewertet werden. Auch in der Publikation von Prenzel et al. lässt sich eine schwankende Anzahl an LTP-Verordnungen im Betrachtungszeitraum über die Jahre hinweg entnehmen [3].

Untere Grenze

Zum Zeitpunkt der Analyse von Prenzel et al. (2023) [3] lag keine zugelassene Therapieoption für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren vor, für die eine LTP infrage kommt. Folglich wurde diese Patientengruppe in der Analyse nicht berücksichtigt, sodass wie auch vom pU thematisiert, dies eine Unterschätzung des Anteilswertes zur Folge hat.

Zudem ist Tranexamsäure nicht als Behandlungsoption in die Routinedatenanalyse eingeschlossen worden. Es ist nicht auszuschließen, dass dieser Wirkstoff bei einem Teil der Patientinnen und Patienten, für die eine LTP infrage kommt, verabreicht wurde.

Weiterhin besteht Unsicherheit in Bezug auf die verwendete Methodik in der Publikation von Prenzel et al. (2023) [3] bei der Herleitung der Patientinnen und Patienten mit einer LTP, da das Vorgehen auf Grundlage der Beschreibung in der Publikation nicht eindeutig nachvollziehbar ist. Es ist insbesondere unklar, ob nur diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, bei denen eine simultane Verordnung einer LTP und einer Bedarfsbehandlung vorlag oder ob eine LTP auch unabhängig von einer Bedarfsbehandlung berücksichtigt wurde.

Obere Grenze

Die Angabe zu der oberen Grenze, basierend auf einer Delphi-Befragung mit deutschen HAE-Expertinnen und Experten [8], ist mit mehreren Unsicherheiten versehen. Zunächst wurde die vom pU ermittelte Prävalenz aus Antworten der Befragung generiert, die sich unabhängig vom Alter auf alle HAE-erkrankten Patientinnen und Patienten mit einer LTP bezogen haben. Dies kann, wie der pU auch anmerkt, zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen, da bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zusätzliche LTP-Therapieoptionen miteinfließen, die für die Zielpopulation ab 2 bis 11 Jahren nicht verfügbar sind. Generell ist darauf hinzuweisen, dass in der Delphi-Befragung keine Unterscheidung zwischen HAE-Patientinnen und Patienten vom Typ I, II oder III vorgenommen wurde. Patientinnen und Patienten vom Typ III fallen auf Basis der Angaben des G-BA nicht in das Anwendungsgebiet [8].

Gesamtbewertung

Die Anzahl für die Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist für die untere Grenze unterschätzt und für die obere Grenze unsicher. In der Gesamtspanne wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bereits eine LTP erhalten haben. Für die untere Grenze führt dies in Kombination damit, dass Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren in der Versorgungsdatenanalyse nicht identifiziert wurden zu einer Unterschätzung. Die obere Grenze ist unsicher, da sich in Schritt 2 der Herleitung neben unsicheren Aspekten sowohl unterschätzende als auch überschätzende Faktoren ergeben. Das Ausmaß dieser gegenläufigen Effekte kann nicht quantifiziert werden.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU rechnet für das HAE mit einer gleichbleibenden Prävalenz- und Inzidenzrate zwischen den Jahren 2023 bis 2028. Für die Prävalenz der HAE weist er eine Spanne von 1,07 bis 2,51 pro 100 000 Personen aus, wobei sich die untere Grenze auf eine Publikation von Psarros et al. [11] aus Griechenland bezieht und Erkrankte unabhängig vom Alter erfasst. Die obere Grenze hingegen entnimmt der pU der Versorgungsanalyse von Prenzel et al. [3] für diejenigen Patientinnen und Patienten unter 12 Jahren, die zwischen 2016 und 2021 eine Behandlung aufgrund von HAE erhalten haben.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Lanadelumab	Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	1–29	Die Anzahl für die Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist für die untere Grenze unterschätzt und für die obere Grenze unsicher. In der Gesamtspanne wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bereits eine LTP erhalten haben. Für die untere Grenze führt dies in Kombination damit, dass Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren in der Versorgungsdatenanalyse nicht identifiziert wurden zu einer Unterschätzung. Die obere Grenze ist unsicher, da sich in Schritt 2 der Herleitung neben unsicheren Aspekten sowohl unterschätzende als auch überschätzende Faktoren ergeben. Das Ausmaß dieser gegenläufigen Effekte kann nicht quantifiziert werden.
a. Angabe des pU			
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine Routineprophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor

Bei den verfügbaren C1-Esterase-Inhibitoren [4,12] handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der nicht für die Patientengruppe im Alter von 2 bis 5 Jahren zugelassen ist und gemäß den Angaben des G-BA eine zulassungsüberschreitende Anwendung darstellt. Der pU gibt an, dass für die betreffende Altersgruppe keine Kosten bezifferbar seien, da keine zulassungskonformen Behandlungsmodi referenzierbar seien und demnach patientenindividuelle Therapieschemata nach ärztlicher Maßgabe zur Anwendung kämen. Aus diesem Grund kann in der vorliegenden Bewertung keine Kommentierung zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren erfolgen.

Der pU legt in Modul 3 B für die Patientengruppe im Alter von 6 bis 11 Jahren ausschließlich Angaben zu einer Behandlung mit dem intravenös zu verabreichenden C1-Esterase-Inhibitor [4] zugrunde. Zudem stellt er Angaben zu dem subkutan zu verabreichenden C1-Esterase-Inhibitor [12] dar, welcher im Folgenden nicht bewertet wird, da der Wirkstoff ausschließlich bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zugelassen ist.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Lanadelumab und dem C1-Esterase-Inhibitor entsprechen den Fachinformationen [1,4].

Da in den Fachinformationen [1,4] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Zum einen berücksichtigt der pU gemäß den Angaben der Fachinformation von Lanadelumab [1], dass bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis unter 20 kg und einer unzureichenden Kontrolle der Attacken eine Erhöhung der Dosierungsfrequenz in Erwägung gezogen werden kann. Zum anderen berücksichtigt er, dass sowohl bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 20 kg und 40 kg als auch bei Patientinnen und Patienten mit einem Mindestgewicht von 40 kg, die unter einer Behandlung stabil attackenfrei sind, eine Reduktion der Dosisfrequenz in Erwägung gezogen werden kann.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch zu Lanadelumab und dem C1-Esterase-Inhibitor entsprechen den Angaben der Fachinformationen [1,4]. Der Verbrauch von Lanadelumab richtet sich nach dem Körpergewicht [1]. Demnach erhalten die Patientinnen und Patienten

- mit einem Körpergewicht von 10 kg bis unter 20 kg: 150 mg alle 3 Wochen (Dosisanpassung bei unzureichender Kontrolle) oder alle 4 Wochen (empfohlene Dosis), oder
- mit einem Körpergewicht von 20 kg bis unter 40 kg: 150 mg alle 2 Wochen (empfohlene Dosis) oder alle 4 Wochen (Dosisanpassung sofern unter Behandlung stabil attackenfrei), oder
- mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg: 300 mg alle 2 Wochen (empfohlene Dosis) oder alle 4 Wochen (Dosisanpassung sofern unter Behandlung stabil attackenfrei)

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Lanadelumab in der Wirkstoffstärke zu je 300 mg und des C1-Esterase-Inhibitors geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2023 wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von Lanadelumab in der Wirkstoffstärke zu je 150 mg lassen sich dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2024, der erstmaligen Listung, entnehmen. Allerdings sind die vom pU dargestellten Kosten von Lanadelumab in der Wirkstoffstärke zu je 150 mg pro Fertigspritze unterschätzt, da der pU einen von der Lauer-Taxe abweichenden Herstellerrabatt veranschlagt.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [1,4] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt jeweils für Lanadelumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von

- 126 721,40 € bis 169 611,72 € bei einem Körpergewicht von 10 kg bis unter 20 kg,
- 126 721,40 € bis 254 417,58 € bei einem Körpergewicht von 20 kg bis unter 40 kg und
- 126 116,38 € bis 253 207,24 € bei einem Mindestkörpergewicht von 40 kg.

Diese Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU liegen für die Patientengruppen mit einem Körpergewicht von 10 kg bis unter 40 kg – trotz

einer Unterschätzung der Kosten pro Fertigspritze zu je 150 mg (siehe Abschnitt II 2.3) – in einer plausiblen Größenordnung. Die Angaben zu Patientinnen und Patienten mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten des C1-Esterase-Inhibitors für die Altersgruppe ab 6 bis < 11 Jahren sind plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Lanadelumab	Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	126 721,40–169 611,72 ^b	0	0	126 721,40–169 611,72 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind – trotz der Unterschätzung der Kosten pro Fertigspritze zu je 150 mg (siehe Abschnitt II 2.3) – in der Größenordnung plausibel.
		126 721,40–254 417,58 ^c	0	0	126 721,40–254 417,58 ^c	
		126 116,38–253 207,24 ^d	0	0	126 116,38–253 207,24 ^d	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
eine Routineprophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor ^e	Kinder im Alter von 2 bis 11 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	84 421,46–112 531,12 ^f	0	0	84 421,46–112 531,12 ^e	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die Angabe umfasst Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis unter 20 kg.</p> <p>c. Die Angabe umfasst Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 20 kg bis unter 40 kg.</p> <p>d. Die Angabe umfasst Patientinnen und Patienten mit einem Mindestgewicht von 40 kg.</p> <p>e. C1-Esterase-Inhibitor ist erst ab 6 Jahren zugelassen. Gemäß G-BA gilt die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Therapiestandard im zu bewertenden Anwendungsgebiet und ist den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen.</p> <p>f. Die Angabe bezieht sich ausschließlich auf die Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 11 Jahren, die von der Zulassung des C1-Esterase-Inhibitors umfasst sind [4]. Der pU liefert keine bezifferbaren Angaben für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Aufgrund der laut pU patientenfreundlicheren Darreichungsform von Lanadelumab geht er davon aus, dass viele Patientinnen und Patienten die für eine LTP grundsätzlich infrage kommen mit Lanadelumab behandelt werden. Über die Häufigkeit von Kontraindikationen und Therapieabbrüchen liegen laut pU keine Daten vor. Der pU geht davon aus, dass die Therapie ambulant erfolgt.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Takeda Pharmaceuticals International. Fachinformation TAKHZYRO 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: November 2023]. 2023.
2. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland [Stand: Oktober 2023]. 2022.
3. Prenzel F, Abraham S, Hirche C et al. Epidemiology and treatment of children with hereditary angioedema in Germany; A retrospective database study. *Clinical and Translational Allergy* 2023; 13(11). <https://doi.org/10.1002/ct2.12313>.
4. Takeda Manufacturing Austria. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: September 2022]. 2022.
5. C. S. L. Behring. Fachinformation BERINERT 500/1500 [Stand: April 2022]. 2022.
6. Pharming Group. Fachinformation Ruconest 2100 Einheiten Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: Juli 2023]. 2023.
7. Takeda Pharmaceuticals International. Fachinformation Firazyr 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: April 2023]. 2023.
8. Martinez-Saguer I, Dominas N, Straben U et al. Patients with hereditary angioedema and their treatment patterns in Germany; a Delphi consensus study. *Eur J Dermatol* 2022; 32(4): 487-494. <https://doi.org/10.1684/ejd.2022.4272>.
9. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung [Stand: Oktober 2023]. 2023.
10. Maurer M, Magerl M, Betschel S et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022; 77(7): 1961-1990. <https://doi.org/10.1111/all.15214>.
11. Psarros F, Koutsostathis N, Farmaki E et al. Hereditary angioedema in Greece; the first results of the greek hereditary angioedema registry. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164(4): 326-332. <https://doi.org/10.1159/000366276>.
12. C. S. L. Behring. Fachinformation Berinert 2000/3000 [Stand: April 2022]. 2022.