



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2023015538

Datum 28 april 2023  
Betreft GVS advies lanadelumab (Takhzyro®)

**Zorginstituut Nederland**

Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. J.E. de Boer  
T +31621583354

**Onze referentie**

2023015538

Geachte heer Kuipers,

In de brief van 2 januari 2023 (CIBG-23-04902) verzoekt u het Zorginstituut een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de opname van het geneesmiddel lanadelumab (Takhzyro®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Inmiddels is de beoordeling afgerond. De uitkomsten daarvan treft u aan in het bijgevoegde GVS-rapport en budgetimpactanalyse.

Lanadelumab is beschikbaar als oplossing voor injectie. Eén injectieflacon bevat 300 mg lanadelumab per 2 ml oplossing. Het is geregistreerd voor de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij patiënten van 12 jaar en ouder. De aanbevolen begindosering is 300 mg subcutaan om de 2 weken. Een reductie van de toedieningsfrequentie naar 300 mg elke 4 weken kan worden overwogen als er geen aanvallen meer optreden, vooral bij een laag lichaamsgewicht.

Volgens de registratiehouder komt lanadelumab in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B in het GVS.

**Toets onderlinge vervangbaarheid**

Lanadelumab is niet onderling vervangbaar met de overige middelen in het GVS die worden toegepast bij HAE en die zijn geplaatst in een cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen. Dit vanwege een niet gelijksoortig indicatiegebied: lanadelumab is namelijk niet onderzocht bij acute aanvallen van HAE, de hoofdindicatie van het genoemde cluster. Daarmee komt het niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A in het GVS.

Vervolgens is onderzocht of lanadelumab in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B.

**Therapeutische waarde**

Op basis van een Cochrane systematische review is geconcludeerd dat de gunstige effecten op de vermindering van het aantal aanvallen en daarmee op de kwaliteit van leven, alsmede de ongunstige effecten van lanadelumab (Takhzyro®) vergelijkbaar zijn met de C1-esteraseremmers Berinert® en Cinryze® voor de lange-termijn preventie van HAE-aanvallen. Op grond van deze

gelijke therapeutische waarde voldoet lanadelumab aan de stand van de wetenschap en praktijk.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

### **Budgetimpactanalyse**

Rekening houdend met de substitutie van Berinert SC® en Cinryze® die zal optreden door de vergoeding van lanadelumab, zal opname op lijst 1B van het GVS van lanadelumab (Takhzyro®) voor de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van HAE bij patiënten van 12 jaar en ouder gepaard gaan met besparingen ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 4 miljoen. Deze besparing is hoogst waarschijnlijk overschat omdat er onzekerheid is over de therapietrouw en over hoeveel behandelingen patiënten in de huidige dagelijkse praktijk daadwerkelijk ontvangen/toedienen per jaar. Daarnaast is de verwachting dat het aantal patiënten nog verder zal toenemen.

**Datum**  
28 april 2023

**Onze referentie**  
2023015538

Op grond van de geschatte budgetimpact is geen farmaco-economische analyse uitgevoerd.

### **Advies**

Op grond van bovenstaande overwegingen adviseren wij u om lanadelumab (Takhzyro®) op te nemen op bijlage 1B van het GVS.

Hoogachtend,

  
Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

## GVS-rapport lanadelumab (Takhzyro®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum        28 april 2023  
Status       Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2022046097
Volgnummer	2023005224
Contactpersoon	Mevr. drs. J.E. de Boer, arts niet praktiserend JBoer@zinl.nl

Auteur(s)	mw. S. de Vries
-----------	-----------------

Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
------------------	--



## Inhoud

### Colofon—1

	<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
	1.1	Lanadelumab (Takhzyro®)—5
5	1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS—5
	<b>2</b>	<b>Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7</b>
	2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
	2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied—8
	2.1.2	Gelijke toedieningsweg—8
10	2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
	2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
	2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
	2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A—9
	<b>3</b>	<b>Beoordeling plaatsing op lijst 1B—11</b>
15	3.1	Beoordeling therapeutische waarde—11
	3.2	Beoordeling kosteneffectiviteit—14
	3.3	Beoordeling kostenconsequentieraming—14
	3.4	Conclusie plaatsing op lijst 1B—15
	<b>4</b>	<b>Conclusie plaatsing in GVS—17</b>
20	<b>5</b>	<b>Literatuur—21</b>



## 1 Inleiding

In de brief van 2 januari 2023 (CIBG-23-04902) verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel lanadelumab (Takhzyro®).

### 5 1.1 Lanadelumab (Takhzyro®)<sup>[1]</sup>

#### *Samenstelling*

10 Lanadelumab is beschikbaar als oplossing voor injectie. Eén injectieflacon bevat 300 mg lanadelumab per 2 ml oplossing. Lanadelumab wordt geproduceerd in Chinese hamster-ovariumcellen (CHO) met behulp van recombinant-DNA-technologie.

#### *Geregistreerde indicatie*

15 Lanadelumab is geïndiceerd voor de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij patiënten van 12 jaar en ouder.

#### *Dosering*

20 De aanbevolen begin dosering is 300 mg subcutaan lanadelumab om de 2 weken. Bij patiënten die behandeld worden en stabiel vrij van aanvallen zijn, kan een reductie van de toedieningsfrequentie naar 300 mg om de 4 weken in overweging worden genomen, vooral bij patiënten met een laag lichaamsgewicht.

### 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.





## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

### 5 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

10 Lanadelumab heeft als ATC-code B06AC05 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van middelen bij hereditair angio-oedeem. Lanadelumab is een volledig menselijk monoklonaal antilichaam (IgG1/ lichte keten van het κ-type) en remt de proteolytische activiteit van actief plasmakallikreïne.

15 In het GVS zijn de volgende producten opgenomen voor hereditair angio-oedeem: C1-esteraseremmer (humaan, bereid uit plasma van donoren; Berinert®, Cinryze®), conestat alfa (recombinant analoog van humaan C1-esteraseremmer, geproduceerd uit melk van transgene konijnen; Ruconest®) en icatibant (selectieve, competitieve antagonist van de bradykininereceptor type 2; Firazyr®), allen opgenomen op bijlage 1A in het cluster 0B06ACAO V. De hoofdindicatie van de middelen in dit cluster is 'voor de acute behandeling van HAE-aanvallen'. De registratiehouder heeft opname van lanadelumab op bijlage 1B van het GVS  
20 aangevraagd.

#### *Richtlijnen*

25 Hereditair angio-oedeem (HAE) is een zeldzame, invaliderende aandoening, met symptomen die variëren van ontsierende en belemmerende perifere zwellingen, pijnlijke abdominale aanvallen, tot potentieel levensbedreigende luchtwegobstructies.<sup>[2]</sup> In HAE leidt het ontbreken van een C1-esteraseremmer onder andere tot activatie van het complementsysteem en kallikreïne. Het gevolg is een overproductie van bradykinine, en bradykinine is de hoofdmediator bij het optreden van een HAE-aanval.<sup>[3]</sup>

30 De diagnose en behandeling van HAE wordt beschreven in een internationale richtlijn van de *World Allergy Organization* (WAO) in samenwerking met de *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI).<sup>[4]</sup> De behandeling van HAE kan worden onderscheiden in: 1) acute aanvalsbehandeling en 2) preventie van aanvallen, waaronder kortetermijnprofylaxe (KTP) en langetermijnprofylaxe (LTP).<sup>[2]</sup>

40 De WAO/EAACI richtlijn beschrijft dat LTP overwogen moet worden bij alle HAE patiënten en geïndividualiseerd dient te worden, waarbij rekening moet worden gehouden met de ziekteactiviteit, kwaliteit van leven, de beschikbaarheid van zorg, en het niet bereiken van adequate controle met geschikte acute behandeling. Het doel van LTP is het bereiken van volledige controle over de ziektelast en tegelijkertijd te proberen om de last (*burden*) van de behandeling en bijwerkingen te minimaliseren. Succesvol LTP vereist een hoge mate van therapietrouw; daarom moet rekening worden gehouden met de voorkeuren van de patiënt.<sup>[4]</sup>

50 Bij patiënten die LTP gebruiken moet regelmatig de werkzaamheid en veiligheid van de therapie worden beoordeeld, en worden bekeken of de dosering en/of het behandelingsinterval moeten worden aangepast aan de klinische respons. Oedeem in de bovenste luchtwegen en andere aanvallen kunnen optreden ondanks het

gebruik van LTP. In de richtlijn wordt daarom benoemd dat alle patiënten die LTP gebruiken alsnog medicatie moeten gebruiken voor de behandeling van acute HAE-aanvallen (intraveneuze C1-esteraseremmer, ecallantide of icatibant).<sup>[4]</sup>

5

#### *Relevante uitkomsten*

Het doel van LTP bij HAE is het bereiken van volledige controle van de ziekte en het normaliseren van het leven van patiënten. De WAO/EAACI richtlijn vermeldt dat dit behandeldoel op dit moment alleen kan worden bereikt met LTP, i.e. het regelmatig gebruiken van medicijnen die de ziektelast verminderen door aanvallen te voorkomen.<sup>[4]</sup> Volledige controle over de ziekte betekent voor HAE-patiënten dat zij geen aanvallen meer hebben. Daarnaast zijn gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) en bijwerkingen relevante uitkomstmaten.

10

#### *2.1.1*

##### *Gelijksoortig indicatiegebied*

Conestat alfa en icatibant zijn beide geïndiceerd voor de behandeling van acute HAE-aanvallen.<sup>[5, 6]</sup> C1-esteraseremmers (Berinert® en Cinryze®) zijn zowel voor de behandeling van acute HAE-aanvallen, als de preventie van recidiverende HAE-aanvallen geïndiceerd.<sup>[7-9]</sup> Lanadelumab is niet bedoeld voor de behandeling van acute HAE-aanvallen en alleen geïndiceerd voor de preventie van recidiverende HAE-aanvallen.<sup>[1]</sup> De hoofdindicatie van alle middelen die reeds zijn opgenomen in het cluster 0B06ACAO V is 'voor de acute behandeling van HAE-aanvallen'.

20

Conclusie: Er is geen sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### *2.1.2*

##### *Gelijke toedieningsweg*

De middelen in het GVS cluster 0B06ACAO V worden allen parenteraal toegediend. Ook lanadelumab kent deze toedieningsweg. Lanadelumab, icatibant en de C1-esteraseremmer voor de preventie van HAE-aanvallen (Berinert®) worden subcutaan toegediend.<sup>[1, 5, 8]</sup> C1-esteraseremmer voor de preventie van HAE-aanvallen (Cinryze®) en acute behandeling (Berinert® en Cinryze®) worden intraveneus toegediend.<sup>[7, 9]</sup> Conestat-alfa wordt tevens intraveneus toegediend.<sup>[6]</sup>

30

Conclusie: Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

#### *2.1.3*

##### *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Lanadelumab kan worden ingezet bij patiënten van 12 jaar en ouder.<sup>[1]</sup> C1-esteraseremmers voor de preventie van HAE-aanvallen (Berinert® en Cinryze®) kunnen respectievelijk worden ingezet bij adolescente en volwassen patiënten en bij patiënten vanaf 6 jaar.<sup>[7, 8]</sup> De middelen voor de acute behandeling van HAE-aanvallen (C1-esteraseremmers, conestat-alfa en icatibant) kunnen worden ingezet bij pediatrische (vanaf 2 jaar) en volwassen patiënten.<sup>[5-7, 9]</sup> Er is geen sprake van een toedieningsvorm specifiek voor kinderen.

40

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn in het algemeen bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### *2.1.4*

##### *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

Aangezien er geen sprake is van een gelijksoortig indicatiegebied is een toetsing op basis van klinisch relevante verschillen in eigenschappen niet van toepassing.

45

## **2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

5 Lanadelumab (Takhzyro®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0B06ACAO V, waarin opgenomen: C1-esteraseremmers (Berinert® en Cinryze®), conestat alfa (Ruconest®) en icatibant (Firazyze®). Dit vanwege een niet gelijksoortig indicatiegebied.

## **2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A**

10 Op grond van bovenstaande kan lanadelumab (Takhzyro®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of lanadelumab in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.



### 3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

#### 3.1 Beoordeling therapeutische waarde

5 Bij de beoordeling van de therapeutische waarde van lanadelumab is een vergelijking gemaakt met de C1-esteraseremmers Berinert® en Cinryze®. Deze middelen kunnen tevens ingezet worden voor de lange-termijn preventie van HAE-aanvallen.

10 In de internationale WAO/EAACI richtlijn voor de behandeling van HAE uit 2021 worden zowel humaan C1-esteraseremmers als lanadelumab aanbevolen als eerstelijns LTP.<sup>[4]</sup>

15 Een literatuuronderzoek is uitgevoerd in PubMed in december 2022, waarbij de volgende zoektermen zijn gebruikt: (("lanadelumab" OR "Takhzyro") OR ("C1-INH" OR "C1 inhibitor" OR "Berinert" OR "Cinryze")) AND "hereditary angio edema" AND ("prevention" OR "prophylaxis") met de filters "Randomized Controlled Trial", "Meta-analysis", "Systematic Review". De zoekstrategie leverde 35 hits op, waaronder een recent gepubliceerde Cochrane systematische review uit 2022 van Beard et al. naar interventies voor de lange-termijn preventie van HAE-aanvallen.<sup>[11]</sup> Zie **bijlage 1** voor een beschrijving van de kenmerken van de studie.

20 Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de Cochrane systematische review van Beard et al.,<sup>[11]</sup> de SmPC's van lanadelumab<sup>[1]</sup> en de andere middelen bij hereditair angio-oedeem,<sup>[5-9]</sup> en de internationale WAO/EAACI richtlijn.<sup>[11]</sup>

#### 25 *Gunstige effecten*

30 In de Cochrane systematische review van Beard et al. is de effectiviteit van 8 interventies voor LTP van HAE-aanvallen vergeleken.<sup>[11]</sup> Alle middelen voor de preventie van HAE-aanvallen uit het GVS cluster OB06ACAO V zijn geïnccludeerd in deze studie. Er werden in totaal 15 gerandomiseerde studies geïnccludeerd. Zes studies rapporteerden over verschillende vormen van C1-esteraseremmers, waarvan één studie over Cinryze® (C1-INH-nf; NCT01005888) en twee studies over Berinert® (C1-INH(SC); COMPACT, COMPACT extension). Twee studies rapporteerden over lanadelumab (Banerji 2017, HELP).

35 Het aantal HAE-aanvallen en de verandering in het aantal HAE-aanvallen was een primaire uitkomstmaat in de studie. In **bijlage 2** zijn de resultaten weergegeven van de verandering in het aantal HAE-aanvallen per week ten opzichte van placebo. C1-INH(SC) (Berinert®, COMPACT studie) veroorzaakte de grootste reductie in wekelijkse aanvalspercentages. C1-INH(SC) verminderde aanvallen met 0,81 per week (95% BI: -0,98 tot -0,64; 1 studie, 90 deelnemers), terwijl C1-INH-nf (Cinryze®) aanvallen verminderde met 0,53 (95% BI: -0,78 tot -0,28; 1 studie, 44 deelnemers). Lanadelumab verminderde aanvallen met 0,41 (95% BI: -0,48 tot -0,35; 2 studies, 83 deelnemers). Het gemiddelde placeborisico op wekelijkse aanvallen in alle onderzoeken was 0,90 (bereik 0,37 tot 1,80).

45 Kwaliteit van leven werd meegenomen als secundaire uitkomstmaat. Het meest gebruikelijke meetinstrument voor kwaliteit van leven voor mensen met HAE is de *Angioedema Quality of Life* (AE-QoL)-schaal. Dit instrument is gevalideerd en wordt gebruikt om de verandering in de ziekte-toestand te meten vanuit het perspectief van de patiënt.<sup>[12]</sup> Het minimaal klinisch relevant verschil (MCID) voor de AE-QoL totaalscore is een vermindering van 6 punten.<sup>[12]</sup> Lanadelumab verlaagde de AE-

50

QoL met 14,91 punten (95% BI: -21,89 tot -7,92, 1 studie, 117 deelnemers), meer dan tweemaal de afkapwaarde voor klinische relevantie.

5 De COMPACT-studie rapporteerde over kwaliteit van leven met behulp van de *European Quality of Life Five Dimension (EQ-5D)*-schaal. Deze schaal werd gerapporteerd als *Health State Values* en op de *Visual Analogue Scale (VAS)*. Vanwege de gemakkelijkere interpretatie is de VAS gebruikt in de analyse. Over het algemeen resulteerde C1-INH(SC) (Berinert®) in een toename van de kwaliteit van leven in vergelijking met placebo (gemiddeld verschil [MD]: 8,90; 95% BI: 2,87 tot 10 14,93).

De NCT01005888 studie rapporteerde over de kwaliteit van leven met behulp van de *36-item Short Form (SF-36)*-schaal. Vergeleken met placebo verhoogde C1-INH-nf de kwaliteit van leven (MD: 9,04, 95% BI: 2,32 tot 15,76; 1 studie, 32 15 deelnemers). Er is geen MCID vastgesteld voor deze schaal bij mensen met HAE. De onderzoekers gebruikten de "halve SD-benadering" om een MCID te schatten,<sup>[13]</sup> en suggereren dat een MCID voor dit instrument ongeveer 5 punten kan zijn. Op basis van deze benadering is het mogelijk dat C1-INF-nf (Cinryze®) de kwaliteit van leven klinisch relevant verbetert. 20

In **bijlage 3** zijn de resultaten weergegeven van een analyse waarin alle meetinstrumenten zijn meegenomen met het gebruik van het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Alle middelen lieten een verbetering zien in kwaliteit van leven ten opzichte van placebo. C1-esteraseremmers resulteerden (waaronder C1-INH(SC) en C1-INH-nf) in een SMD van -0,39 (95% BI: -0.75 tot -0.04; 3 25 studies, 162 deelnemers). Lanadelumab resulteerde in een SMD van -0,91 (95% BI: -1,43 tot -0,40; 1 studie, 68 deelnemers). Wanneer wordt uitgegaan van een MCID van 0,5,<sup>[14]</sup> resulteerde lanadelumab in een klinisch relevante verbetering in de kwaliteit van leven. 30

Op basis van bovenstaande resultaten kan worden geconcludeerd dat de gunstige effecten van lanadelumab overeenkomen met C1-esteraseremmers voor de preventie van HAE-aanvallen. 35

#### *Ongunstige effecten*

In **bijlage 4** zijn de ongunstige effecten van lanadelumab en C1-esteraseremmers voor de preventie van HAE-aanvallen op basis van informatie uit de SmPC weergegeven. 40

In de Cochrane systematische review van Beard et al. werden ernstige ongunstige effecten meegenomen als primaire uitkomstmaat. In **bijlage 5** zijn de resultaten weergegeven van de ernstige ongunstige effecten van lanadelumab en C1-esteraseremmers (Berinert®; C1-INH(SC) en Cinryze®; C1-INH-nf) ten opzichte van placebo. Ernstige bijwerkingen waren zeldzaam in de geïnccludeerde studies. Geen 45 van de placebogecontroleerde onderzoeken rapporteerde een risico op ernstige ongunstige effecten dat anders was dan placebo. In NCT01005888 (C1-INH-nf) kwamen in geen van beide behandelgroepen ernstige ongunstige effecten voor.

Dus de ongunstige effecten van lanadelumab komen overeen met die van C1-esteraseremmers voor de preventie van HAE-aanvallen. 50

#### *Toepasbaarheid*

##### Contra-indicaties

Voor C1-esteraseremmer (Berinert®) worden levensbedreigende overgevoelighedsreacties aangegeven, waaronder anafylaxie.<sup>[8]</sup> 55

Specifieke groepen*Pediatrische patiënten*

5 De veiligheid en werkzaamheid van lanadelumab bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.<sup>[1]</sup> De veiligheid en  
werkzaamheid van intraveneus C1-esteraseremmer (Cinryze®) bij kinderen jonger  
dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. De gegevens die doseringsaanbevelingen bij  
10 kinderen jonger dan 6 jaar ondersteunen, zijn zeer beperkt.<sup>[7]</sup> Subcutaan C1-  
esteraseremmer (Berinert®) is geïndiceerd voor adolescenten en volwassenen.<sup>[8]</sup> Bij  
C1-esteraseremmers voor routinepreventie bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot  
17 jaar is de dosis dezelfde als voor volwassenen.<sup>[7, 8]</sup>

*Zwangerschap*

15 Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van lanadelumab bij zwangere vrouwen. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van lanadelumab te vermijden tijdens de zwangerschap.<sup>[1]</sup> Er zijn beperkte  
aanwijzingen dat het gebruik van humane C1-esteraseremmerproducten geen  
verhoogd risico inhoudt voor zwangere vrouwen.<sup>[7, 8]</sup>

Interacties

20 Voor zowel lanadelumab als de C1-esteraseremmers is geen onderzoek naar interacties met andere geneesmiddelen uitgevoerd.<sup>[1, 7, 8]</sup> Gebaseerd op de  
eigenschappen van lanadelumab worden er geen farmacokinetische interacties met  
gelijktijdig toegediende geneesmiddelen verwacht.<sup>[1]</sup>

Waarschuwingen en voorzorgen

25 Lanadelumab is niet bedoeld voor de behandeling van acute HAE-aanvallen. Bij een  
doorbraakaanval van HAE moet een behandeling met een goedgekeurde rescue-  
medicatie worden gestart die specifiek op de patiënt is afgestemd.<sup>[1]</sup>

*Trombo-embolische accidenten*

30 Er zijn gevallen van trombose gerapporteerd bij toediening van hoge doses C1-  
esteraseremmer i.v. voor de profylaxe of de behandeling van een  
capillairleksyndroom voor, tijdens en na hartchirurgie onder extracorporale circulatie  
(niet-officieel erkende indicatie en dosering).<sup>[7, 8]</sup> Op basis van een onderzoek bij  
35 dieren bestaat er mogelijk een trombogene drempel bij doses van meer dan 200  
eenheden(\*)/kg. Patiënten met bekende risicofactoren voor trombotische incidenten  
(inclusief inwendige katheters) dienen nauwlettend te worden gemonitord.<sup>[7]</sup> Bij s.c.  
toediening in de aanbevolen dosering is geen oorzakelijk verband aangetoond  
tussen trombo-embolische accidenten en het gebruik van C1-  
40 esteraseremmerconcentraat.<sup>[8]</sup>

*Virale veiligheid*

45 Bij patiënten die regelmatig/herhaaldelijk producten toegediend krijgen die uit  
menselijk plasma bereid zijn, dient een passende vaccinatie worden overwogen  
(hepatitis A en B).<sup>[7, 8]</sup>

Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat lanadelumab en C1-  
esteraseremmers voor de preventie van HAE-aanvallen even breed toepasbaar zijn.

50



*Gebruiksgemak***Tabel 1.** Gebruiksgemak van lanadelumab en C1-esteraseremmer voor de preventie van HAE-aanvallen

	<i>C1-esteraseremmer</i>		
	<i>Lanadelumab (Takhzyro®)</i>	<i>Beriner®</i>	<i>Cinryze®</i>
Toedieningswijze	Subcutane injectie	Subcutane injectie	Intraveneuze infusie
Toedieningsfrequentie	Elke 2-4 weken	Elke 3-4 dagen	Elke 3-4 dagen

5

Op basis van bovenstaande gegevens kan worden geconcludeerd dat het gebruiksgemak van lanadelumab overeenkomt met de C1-esteraseremmers voor de preventie van HAE-aanvallen. Er is mogelijk een voordeel in toedieningsfrequentie bij gebruik van lanadelumab.

10

*Ervaring***Tabel 2.** Ervaring met lanadelumab en C1-esteraseremmers voor de preventie van HAE-aanvallen

	<i>C1-esteraseremmer</i>		
	<i>Lanadelumab (Takhzyro®)</i>	<i>Beriner®</i>	<i>Cinryze®</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	X	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>			
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>			X

15

De ervaring van lanadelumab komt overeen met de C1-esteraseremmers voor de preventie van HAE-aanvallen.

20

Conclusie: Op basis van bovenstaande gegevens kan worden geconcludeerd dat lanadelumab (Takhzyro®) een gelijke therapeutische waarde heeft met de C1-esteraseremmers Beriner® en Cinryze® voor de lange-termijn preventie van HAE-aanvallen.

**3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit**

25

Op grond van de geschatte budgetimpact is geen farmaco-economische analyse uitgevoerd.

**3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming**

30

Rekening houdend met de substitutie van Beriner SC en Cinryze die zal optreden door de vergoeding van lanadelumab zal opname op lijst 1B van het GVS van lanadelumab (Takhzyro®) voor de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van erfelijk angio-oedeem (HAE) bij patiënten van 12 jaar en ouder gepaard gaan met besparingen ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 4 miljoen. Er bestaat voornamelijk onzekerheid over hoeveel behandelingen (zowel

Berinert SC en Cinryze) patiënten in de praktijk ontvangen/toedienen per jaar en de werkelijke therapietrouw. Deze onzekerheden zorgen ervoor dat de besparingen ten laste van het farmaciebudget hoogstwaarschijnlijk overschat zijn in deze BIA.

- 5 De conclusie van deze BIA die stelt dat lanadelumab kostenbesparend zal zijn ten laste van het farmaciebudget kan vrijwel volledig worden toegeschreven aan de fors hogere kosten van Berinert SC voor deze (sub)indicatie binnen het cluster. Echter, door de voorspelde groei van het aantal behandelde patiënten, gebaseerd op expert
- 10 opinie, zal de budgetimpact van routinematige preventie van terugkerende HAE naar verwachting in totaliteit toenemen.

### **3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B**

Lanadelumab (Takhzyro®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.



#### 4 Conclusie plaatsing in GVS

- 5 Lanadelumab (Takhzyro®) is niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Lanadelumab heeft een plaats in de behandeling als lange-termijn preventie van HAE-aanvallen. Lanadelumab (Takhzyro®) kan op bijlage 1B worden geplaatst. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met een geschatte besparing ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 4 miljoen.



## 5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

Niet van toepassing

### 5 5.2

#### **Nieuw advies**

Bij de lange termijn preventieve behandeling (LTP) van aanvallen van erfelijk angio-oedeem als gevolg van C1-esteraseremmerdeficiëntie kunnen C1-esteraseremmerpreparaten of lanadelumab worden gebruikt. Beide middelen geven een vermindering in het aantal HAE-aanvallen en een verbetering in kwaliteit van leven.

10



## 6 Literatuur

1. EMA. SmPC lanadelumab (Takhzyro). 2018.
2. Fijen LM and Cohn DM. Huidige en toekomstige behandelopties voor hereditair angio-oedeem. *Ned Tijdschr Allergie, Astma, Klin Immunol* 2021; 21: 17-23.
- 5 3. Zorginstituut Nederland. GVS-rapport icatibant (Firazyr) bij de behandeling van acute aanvallen van erfelijk angio-oedeem bij C1-esteraseremmerdeficiëntie. 2015.
4. 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: 1961-90.
- 10 5. EMA. SmPC icatibant (Firazyr). 2013.
6. EMA. SmPC conestat alfa (Ruconest). 2015.
7. EMA. SmPC C1-esteraseremmer (Cinryze). 2016.
8. EMA. SmPC C1-esteraseremmer (Berinert 2000 en 3000 IE). 2022.
9. EMA. SmPC C1-esteraseremmer (Berinert 500 en 1500 IE). 2022.
- 15 10. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Grivcheva-Panovska V, et al. Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for Prophylaxis in Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 2018; 379: 352-62.
11. Beard N, Frese M, Smertina E, et al. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 11: Cd013403.
- 20 12. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, et al. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy* 2016; 71: 1203-9.
13. Norman GR, Sloan JA and Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003; 41: 582-92.
- 25 14. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York: Routledge, 1988.





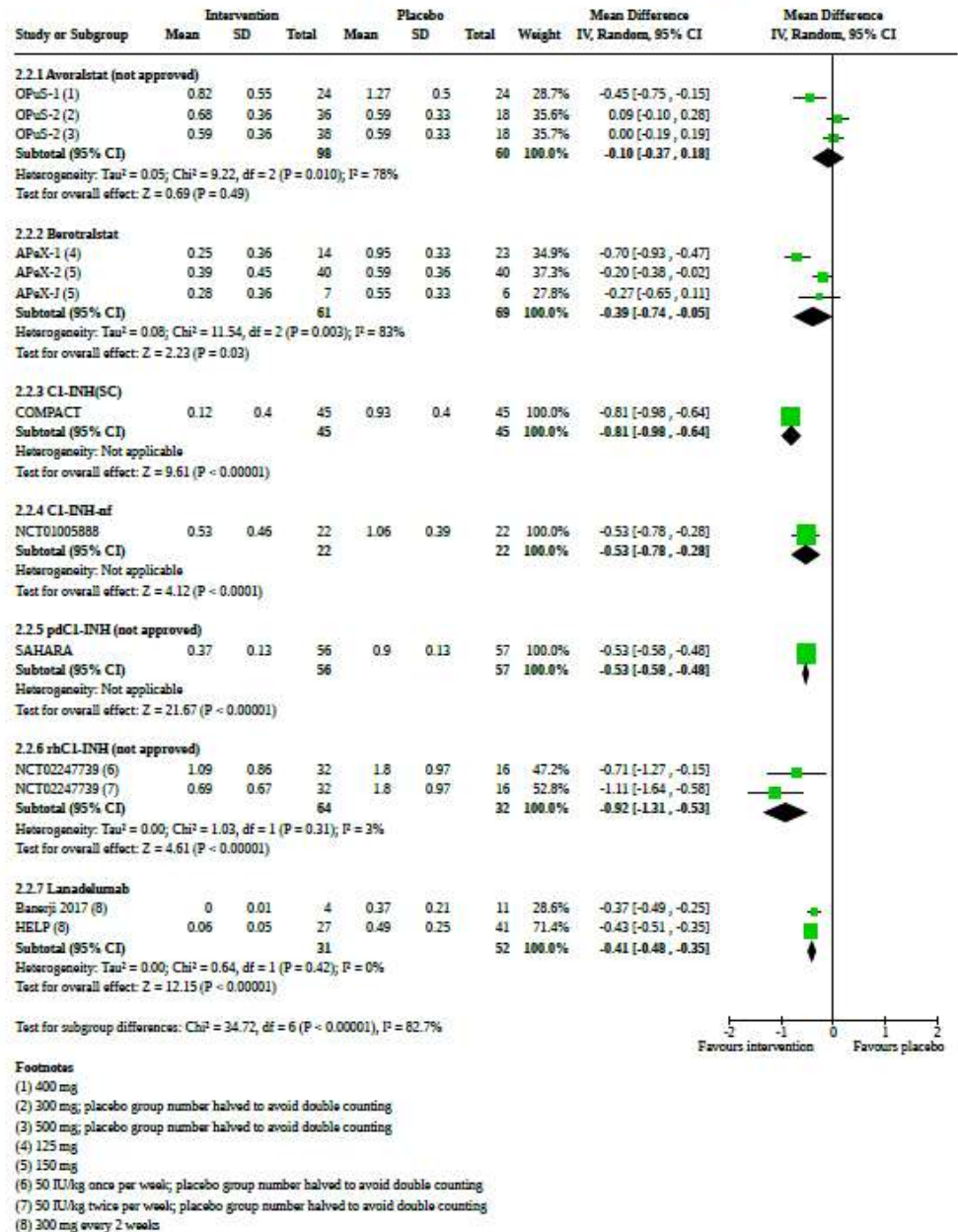
## Bijlage 1: Kenmerken van de geïncludeerde studie

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie</i>	<i>Onderzoeksopzet</i>	<i>Patiëntenaantal</i>	<i>Patiëntkenmerken</i>	<i>Interventie en controle</i>	<i>Follow-up duur</i>	<i>Belangrijke uitkomstmaten</i>
Beard et al., 2022 <sup>[11]</sup>	Cochrane systematische review van 15 gepubliceerde, gerandomiseerde, (placebo) gecontroleerde studies	912	Studies in kinderen of volwassenen met Type I, Type II of Type III HAE (HAE nC1-INH) die behandeld werden voor de preventie van HAE-aanvallen	Elke interventie is onderzocht voor de preventie van HAE-aanvallen, inclusief geconcentreerde C1-INH (ofwel afgeleid van bloed of geproduceerd als een recombinant eiwit), evenals de medicijnen danazol, tranexaminezuur, berotralstat en lanadelumab.	Klinisch relevante follow-up duur van de studie was vier weken of langer. Voor alle uitkomstmaten zijn de in de individuele studies gerapporteerde tijdstippen aangehouden, zolang er niet werd gerapporteerd over de behandeling van een acute aanval.	<i>Primair:</i> (Verandering in het) aantal HAE-aanvallen Mortaliteit Ernstige ongunstige effecten  <i>Secundair:</i> Kwaliteit van leven



## Bijlage 2: Gunstige effecten (HAE-aanvallen)

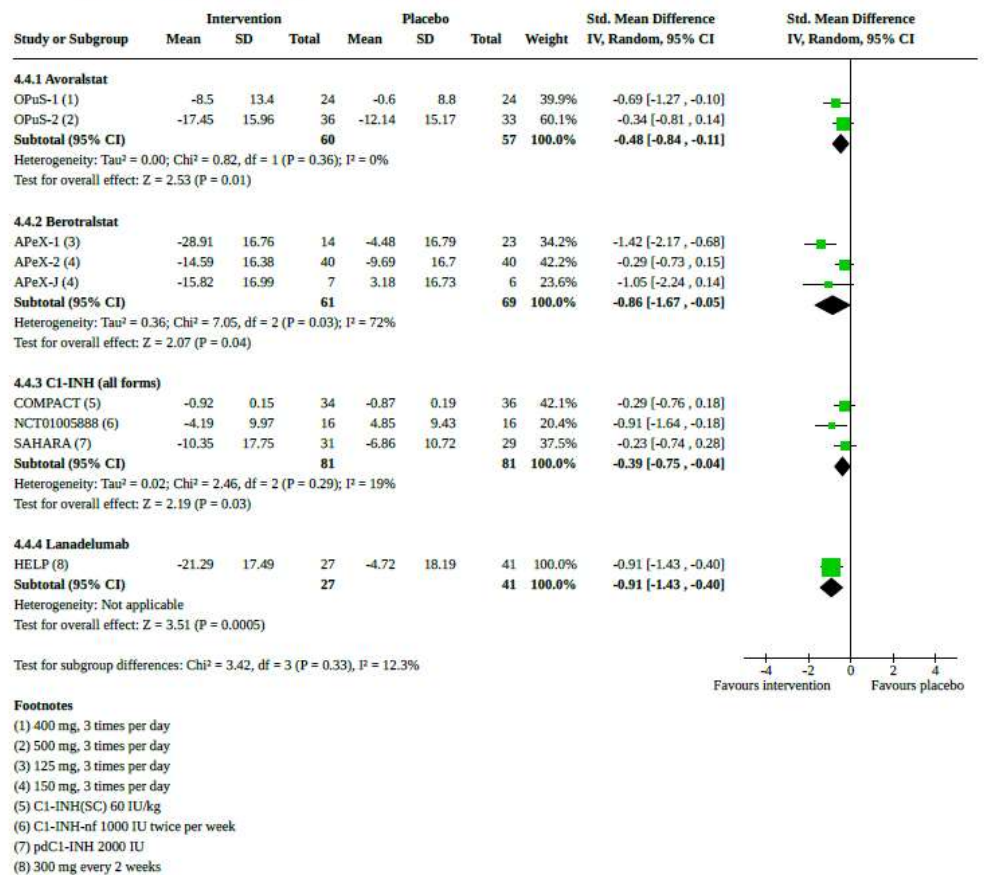
**Figure 5. Change in number of hereditary angioedema attacks per week by drug (approved doses only).**





## Bijlage 3: Gunstige effecten (kwaliteit van leven)

Figure 8. Change in quality of life (all scales) by drug.





## Bijlage 4: Ongunstige effecten op basis van SmPC

<i>C1-esteraseremmer</i>			
	<i>Lanadelumab (Takhzyro®)</i>	<i>Beriner®</i>	<i>Cinryze®</i>
Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Injectieplaatsreacties*	Nasofaryngitis Injectieplaatsreacties*	Hoofdpijn Misselijkheid
Vaak ( $\geq 1/100$ tot < 1/10)	Overgevoeligheid** Duizeligheid Maculopapuleuze huiduitslag Myalgie Verhoogde alanineaminotransferase Verhoogde aspartaataminotransferase	Overgevoeligheid** Duizeligheid	Overgevoeligheid** Duizeligheid Braken Huiduitslag, erytheem, pruritus Uitslag/erytheem op de injectieplek, pijn op de infusieplek, pyrexie

\* Injectieplaatsreacties omvatten: pijn, erytheem, bloeditstorting, ongemak, hematoom, hemorragie, jeuk, zwelling, induratie, paresthesie, reactie, warmte, oedeem en huiduitslag.

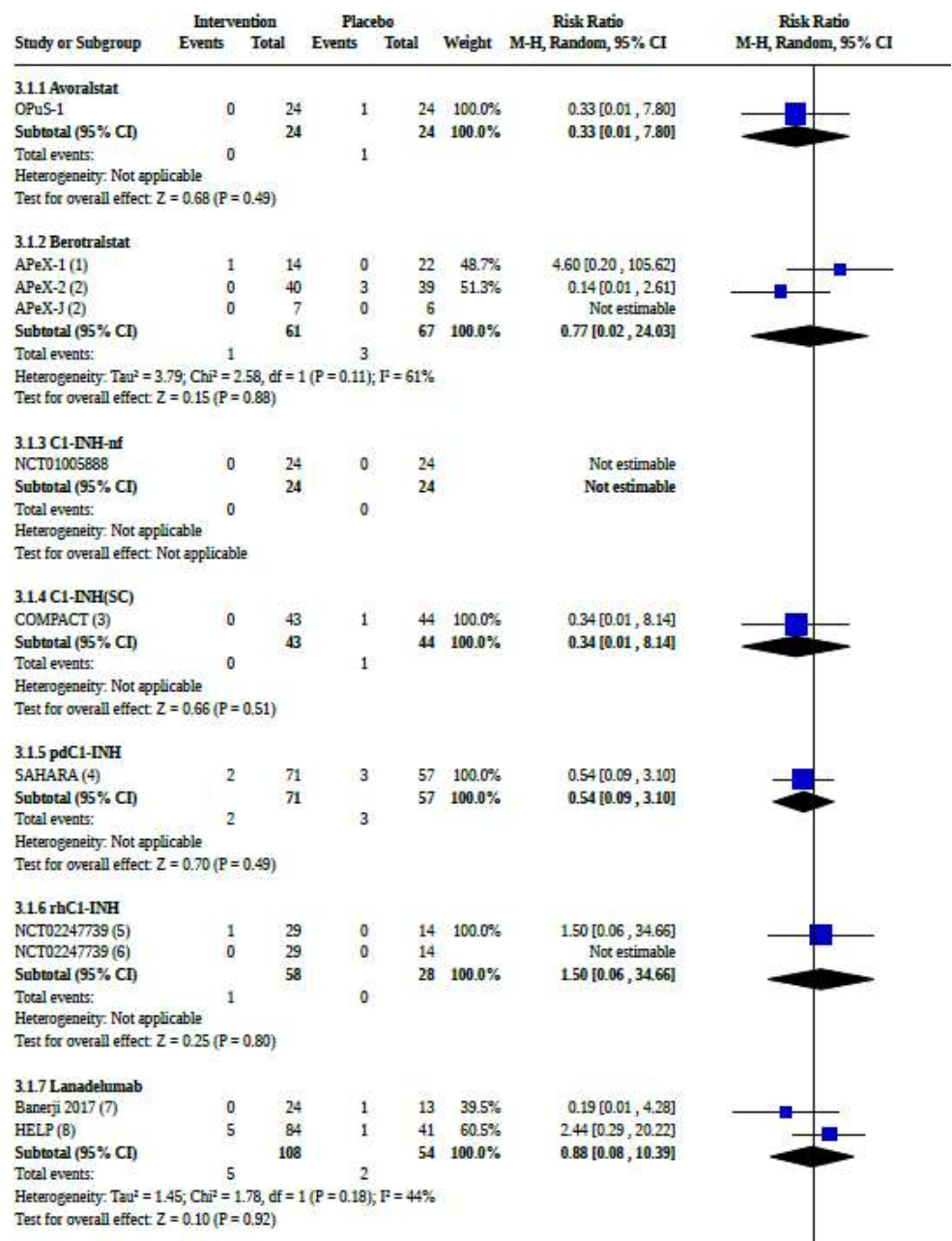
\*\* Overgevoeligheid omvat: jeuk, ongemak en tintelende tong.





## Bijlage 5: Ongunstige effecten (ernstige ongunstige effecten)

Figure 6. Risk of serious adverse events compared with placebo by drug.



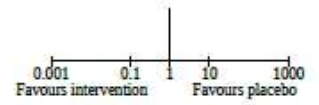
**Figure 6. (Continued)**

Test for overall effect:  $Z = 0.10$  ( $P = 0.92$ )

Test for subgroup differences:  $\text{Chi}^2 = 0.71$ ,  $\text{df} = 5$  ( $P = 0.98$ ),  $I^2 = 0\%$

**Footnotes**

- (1) 125 mg, once per day
- (2) 150 mg, once per day
- (3) 60 IU/kg
- (4) 2000 IU
- (5) 50 IU/kg, twice per week
- (6) 50 IU/kg, once per week
- (7) 30 mg, 100 mg, 300 mg and 400 mg every 2 weeks combined
- (8) 150 mg and 300 mg every 4 weeks plus 300 mg every 2 weeks combined





Zorginstituut Nederland

Budget impact analyse van Lanadelumab  
Takhzyro® voor de indicatie voor de  
routinematige preventie van terugkerende  
aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE)  
bij patiënten van 12 jaar en ouder.

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 28 april 2023  
Status definitief

## Colofon

Zaaknummer	2022046097
Volgnummer	2023010448
Contactpersoon	Mevr. drs. J.E. de Boer, arts niet praktiserend JBoer@zinl.nl
Auteur(s)	P.C.G. Klein
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Takeda Pharmaceuticals International AG



## Inhoud

### **Colofon—1**

	<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
	1.1	Geregistreerde indicatie—5
5	1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
	<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
	2.1	Aantal patiënten—7
	2.2	Substitutie—8
	2.3	Kosten per patiënt per jaar—9
10	2.4	Aannames—11
	<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse—13</b>
	3.1	Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten—13
	<b>4</b>	<b>Conclusie—15</b>
	<b>5</b>	<b>Referenties—17</b>
15		





## 1 Inleiding

5 In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als lanadelumab (Takhzyro®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

10 Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling.

### 1.1 Geregistreerde indicatie

15 Lanadelumab (Takhzyro®) is geregistreerd voor 'voor de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij patiënten van 12 jaar en ouder'.

### 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

20 Er is geen algemene behandelrichtlijn voor de behandeling van HAE in Nederland. In 2021 is er een publicatie verschenen in het Nederlands Tijdschrift voor Allergie, Astma & Klinische Immunologie (NTVAAKI) waarin de reeds beschikbare middelen en nieuwe middelen voor de behandeling van HAE worden geëvalueerd. Voor de lange-termijn profylaxe worden de C1-esteraseremmer Berinert SC (c.q. subcutane C1-INH-concentraat) en lanadelumab genoemd als "zeer effectief in het voorkomen van doorbraakaanvallen".<sup>[1, 2]</sup>

25 In 2022 is de (revisie van de) internationale WAO/EEACI richtlijn voor de behandeling van HAE gepubliceerd. In de WAO/EAACI richtlijn staat vermeld dat voor de preventie van terugkerende aanvallen van HAE de C1-esteraseremmers Berninert SC en Cinryze en lanadelumab vergelijkbaar zijn op grond van de klinische studie resultaten.<sup>[3]</sup> In deze BIA, zal lanadelumab dan ook vergeleken worden met de C1-esteraseremmers Berinert SC en Cinryze. Deze vergelijking heeft de  
30 registratiehouder gevalideerd met een Nederlands klinisch expert.



## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

#### Incidentie en prevalentie

5 De prevalentie van HAE wordt door het Nederlands Huisarts Genootschap (NHG) geschat op 1 op 50.000. De eerste klachten ontstaan gemiddeld tijdens het tiende levensjaar. Echter, het duurt gemiddeld 8,5 jaar voordat HAE gediagnosticeerd wordt doordat de symptomen overeenkomen met symptomen van meer-  
10 voorkomende aandoeningen. Patiënten met HAE hebben een normale levensverwachting, ondanks het optreden van potentieel levensbedreigend, maar ook zeer zeldzame (0,9% van de aanvallen), laryngeaal oedeem.

#### Behandelalgoritme

15 Momenteel zijn er vijf geneesmiddelen geïndiceerd voor de behandeling van aanvallen van HAE. Dit betreft de volgende geneesmiddelen:

- 1 C1-esteraseremmers - Berinert SC en Cinryze
- 2 *Conestat alfa – Ruconest*
- 3 *Icatibant, een bradykininereceptor type 2 antagonist – Firazyr generiek*

20 Lanadelumab is geïndiceerd voor de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van HAE bij patiënten van 12 jaar en ouder. Van alle beschikbare geneesmiddelen zijn uitsluitend lanadelumab en de C1-esteraseremmers Berinert SC en Cinryze geïndiceerd voor de preventie van HAE. Zowel lanadelumab als Berinert worden subcutaan toegediend voor deze indicatie. Cinryze wordt  
25 intraveneus toegediend.

#### Aantal patiënten dat mogelijk niet in aanmerking komt

30 Het gebruik van lanadelumab tijdens de zwangerschap dient bij voorkeur, uit voorzorg, vermeden te worden.<sup>[4]</sup> Het gebruik van de C1-esteraseremmer Cinryze dient alleen aan zwangere vrouwen te worden gegeven wanneer het duidelijk is geïndiceerd.<sup>[5]</sup> Het gebruik van de C1-esteraseremmer Berinert SC is onderzocht tijdens de zwangerschap van 36 vrouwen (50 zwangerschappen). De behandeling voor, tijdens, of na de zwangerschap ging niet gepaard met bijwerkingen en de vrouwen brachten gezonde kinderen ter wereld.<sup>[6]</sup>

35 Rekening houdend met bovenstaande is het aannemelijk dat lanadelumab niet gebruikt zal gaan worden als routinematige profylaxe bij zwangere patiënten of patiënten met een zwangerschapswens. Dit is bevestigd door een Nederlands klinische expert.<sup>[7]</sup>

#### Marktpenetratie

40 Op basis van cijfers uit de GIP databank kan er vastgesteld worden dat er 227 patiënten medicamenteus (icatibant generiek, Firazyr, en C1-esteraseremmer Cinryze) behandeld werden voor HAE in 2021.<sup>[8]</sup> De C1-esteraseremmer Berinert SC is sinds 2021 opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Voor het  
45 gebruik van de C1-esteraseremmer Berinert zijn de eerste kwartaal cijfers m.b.t. de uitgiften van DDD's van kwartaal 1 en 2 terug te vinden in de GIP databank.<sup>[9]</sup>

50 Het aantal patiënten dat medicamenteus behandeld wordt neemt sinds 2019 toe met ongeveer 8% per jaar. Dit aantal is echter een combinatie van gebruikers van middelen die zijn geïndiceerd voor de routinematige preventie en voor de acute

behandeling van HAE aanvallen. De C1-esteraseremmer Cinryze is bijvoorbeeld geregistreerd voor beide indicaties.<sup>[5]</sup> Het is daarom niet mogelijk om op basis van de GIP databank vast te stellen wat het aantal patiënten is dat mogelijk in aanmerking komt voor een behandeling met lanadelumab.

5

Voor het vaststellen van het aantal HAE patiënten dat per jaar profylactisch behandeld zal worden en de marktpenetratie van lanadelumab heeft de registratiehouder een Nederlands klinisch expert geraadpleegd.<sup>[7]</sup>

10

Recent zijn er een zevental fase 2 en 3 registratiestudies opgezet waaraan ook HAE patiënten in Nederland deelnemen.<sup>[7]</sup> De expert schat dat het op dit moment gaat om 35 patiënten die profylactisch worden behandeld binnen deze klinische studies.<sup>[7]</sup> Deze patiënten zullen in ieder geval de komende drie jaar niet meer in aanmerking komen voor een behandeling met lanadelumab, C1-esteraseremmer Berinert SC of Cinryze, omdat deze patiënten of behandeld zullen worden in de extensiestudies of geen behandeling meer nodig hebben in verband met een mogelijk toekomstige, succesvolle gentherapie.<sup>[7]</sup> De expert schat in dat er in 2023, 2024, en 2025 respectievelijk 26, 32, en 38 patiënten in aanmerking komen voor een profylactische behandeling.<sup>[7]</sup>

15

20

Naar verwachting van de expert zullen er in 2023, 2024, en 2025 respectievelijk 15, 20, en 25 patiënten daadwerkelijk behandeld gaan worden met lanadelumab. Op basis van deze schatting is de verwachte marktpenetratie van lanadelumab 58% in jaar 1 (15 van de 26 patiënten), 63% in jaar 2 (20 van de 32 patiënten), en 66% (25 van de 38 patiënten) in jaar 3.

25

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor profylactische behandeling met lanadelumab**

	<b>Jaar 1</b>	<b>Jaar 2</b>	<b>Jaar 3</b>
Totale aantal patiënten dat in aanmerking komt voor een profylactische behandeling	26	32	38
Marktpenetratie lanadelumab	58%	63%	66%
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor lanadelumab in aanmerking komt</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>25</b>

30

### **Indicatieverbreding/ off-label gebruik**

De registratiehouder geeft aan dat er geen risico op indicatieverbreding en off-label gebruik is bij lanadelumab. Lanadelumab is geïndiceerd voor "de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij patiënten van 12 jaar en ouder".<sup>[4]</sup> Lanadelumab is niet onderzocht voor de acute behandeling van HAE aanvallen en zal dus enkel voor de geregistreerde indicatie ingezet gaan worden.

35

## **2.2**

### **Substitutie**

De introductie van lanadelumab zal naar verwachting voornamelijk gepaard gaan met een vermindering van het aantal patiënten dat behandeld wordt met de C1-esteraseremmer Berinert SC. De onderbouwing voor deze aanname komt volgens de expert met name vanwege het hogere gebruiksgemak van lanadelumab.<sup>[7]</sup> Daarbij is de C1-esteraseremmer Berinert SC aanzienlijk duurder dan lanadelumab, en ook hierom is het aannemelijk om te verwachten dat Berinert SC minder gebruikt gaat worden wanneer lanadelumab als alternatieve behandeling beschikbaar is in Nederland. Het is de verwachting van de expert dat er per jaar daarnaast nog

40

45

maximaal twee patiënten gebruik maken van de C1-esteraseremmer Berinert SC als routinematige preventie van HAE aanvallen. Het gaat hierbij om zwangere patiënten of patiënten met een zwangerschapswens.<sup>[7]</sup>

- 5 Tabel 2 presenteert de expert schatting met betrekking tot het aantal behandelde HAE patiënten in een wereld zonder en met lanadelumab.

**Tabel 2: Geschatte verdeling van patiënten over de drie behandelopties**

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
<i>Zonder lanadelumab</i>			
Lanadelumab	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Berinert (SC)	9 (35%)	12 (38%)	15 (39%)
Cinryze	17 (65%)	20 (62%)	23 (61%)
<i>Met lanadelumab</i>			
Lanadelumab	15 (58%)	20 (63%)	25 (66%)
Berinert (SC)	2 (8%)	2 (6%)	2 (5%)
Cinryze	9 (35%)	10 (31%)	11 (29%)
<b>Totaal</b>	<b>26 (100%)</b>	<b>32 (100%)</b>	<b>38 (100%)</b>

### 10 2.3 Kosten per patiënt per jaar

15 Deze budgetimpactanalyse wordt geïnformeerd door enkel de geneesmiddel-gerelateerde kosten. Kosten die gepaard gaan met de toediening van de geneesmiddelen worden niet meegenomen. Alle kosten worden per patiënt gedefinieerd. Om de totale kosten over een periode van 3 jaar te berekenen, worden de kosten per patiënt per jaar vermenigvuldigd met het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor de behandeling met de nieuwe interventie of de huidige behandelingen. De kosten worden uitgedrukt in euro's (€).

#### 20 AIP

Lanadelumab is in Nederland beschikbaar als 300 mg oplossing voor subcutane injectie (150 mg per ml oplossing). De AIP voor lanadelumab 300 mg is €12.793,81 per stuk exclusief BTW.<sup>[10]</sup>

25 C1-esteraseremmer Berinert is in Nederland beschikbaar als poeder voor injectievloeistof in de volgende vier doseringen en bijbehorende AIP<sup>[10]</sup>:

- 500 IE met 10 ml oplossingsvloeistof, €565,00 per stuk exclusief BTW
- 1500 IE met 3 ml oplossingsvloeistof, €1.695,00 per stuk exclusief BTW
- 2000 IE met 4 ml oplossingsvloeistof, €2.260,00 per stuk exclusief BTW
- 30 - 3000 IE met 6 ml oplossingsvloeistof, €3.390,00 per stuk exclusief BTW

35 De C1-esteraseremmer Cinryze is in Nederland beschikbaar als poeder voor injectievloeistof. Elke injectieflacon met poeder bevat 500 IE humane C1-esteraseremmer. Na reconstitutie bevat een injectieflacon 500 IE per 5 mL (100 IE per mL oplossing). De AIP voor C1-esteraseremmer Cinryze 500 IE is €1.130,00 per twee injectieflacons exclusief BTW, wat overeenkomt met €565,00 per injectieflacon van 500 IE.<sup>[10]</sup>

#### 40 Behandelschema

Voor de preventie van HAE aanvallen is de aanbevolen dosering in de SmPC 300 mg lanadelumab om de 2 weken.<sup>[4]</sup> De SmPC vermeldt verder dat bij patiënten die behandeld worden en stabiel vrij zijn van aanvallen, overgestapt kan worden op een dosering van 300 mg om de 4 weken.<sup>[4]</sup> Een Nederlands klinisch expert

5 veronderstelt dat in Nederland, op basis van internationale ervaring met lanadelumab, 80% van alle patiënten 300 mg per 4 weken zullen krijgen en dat 20% van alle patiënten op 300 mg per 2 weken zullen blijven staan.<sup>[7]</sup> Deze doseringsreductie is verantwoord omdat is aangetoond dat er geen verschil is in effectiviteit tussen lanadelumab 300 mg per 2 weken of per 4 weken. Een doseringsinterval van 4 weken is patiëntvriendelijker en heeft daarmee de voorkeur.<sup>[7]</sup> Het Zorginstituut vraagt zich af op den duur niet alle patiënten eens per 4 weken behandeld zouden kunnen worden als aangetoond is dat de effectiviteit hetzelfde is voor beide behandelingschema's.

10 Voor de preventie van HAE aanvallen is de aanbevolen dosering van Berinert 60 internationale eenheden (IE) per kilogram (kg) lichaamsgewicht, tweemaal per week.<sup>[6]</sup> Aangezien het gemiddelde gewicht van Nederlandse HAE patiënten onbekend is, wordt aangenomen dat de gemiddelde patiënt een lichaamsgewicht heeft van 78,3 kg, wat overeenkomt met het gemiddelde (zelf gerapporteerde) lichaamsgewicht van Nederlandse mannen en vrouwen van 20 jaar of ouder.<sup>[11]</sup> Conform de aanbevolen dosering wordt er in deze budgetimpactanalyse rekening gehouden met een gemiddelde dosering van 4698 IE per behandeling (= 60 IE/kg x 78,3 kg). Voor de toediening van 4698 IE per behandeling wordt aangenomen dat er twee verpakkingen worden gebruikt, namelijk 2000 IE en 3000 IE. Dit zijn de enige twee verpakkingen die voorgeschreven kunnen worden voor de zelftoediening van Berinert via de subcutane route. Deze aanname wordt ondersteund door de meest recente kwartaalcijfers uit de GIP databank waaruit blijkt dat bij uitstek de hogere doseringen (2000 en 3000 IE) voorgeschreven zijn in kwartaal 1 en 2 van 2022.<sup>[9]</sup>

25 Voor de preventie van HAE aanvallen is de aanbevolen dosering van Cinryze 1000 IE om de 3 of 4 dagen. In deze budgetimpactanalyse wordt daarom rekening gehouden met twee behandelingen per week met een dosering van 1000 IE per behandeling.<sup>[5]</sup>

#### *Therapietrouw*

30 In deze berekening wordt aangenomen dat voor alle geneesmiddelen een therapietrouw van 100% geldt.

#### *Aantal behandelingen per jaar*

35 Rekening houdend met een doseringsinterval van 300 mg per 4 weken (80% van de patiënten) en 300 mg per 2 weken (20% van de patiënten) voor lanadelumab, wordt er in deze budgetimpactanalyse rekening gehouden met een gemiddeld aantal van 15,642 behandelingen per jaar (= gemiddeld 52,14 weken per jaar / 4 weken x 80% + gemiddeld 52,14 weken per jaar / 2 weken x 20%).

40 Rekening houdend de aanbevolen dosering van Berinert van twee injecties per week, wordt er in deze budgetimpactanalyse rekening gehouden met een gemiddeld aantal van 104,28 behandelingen per jaar (= gemiddeld 52,14 weken per jaar x 2 injecties per week).

45 Rekening houdend de aanbevolen dosering van Cinryze van twee injecties per week, wordt er in deze budgetimpactanalyse rekening gehouden met een gemiddeld aantal van 104,28 behandelingen per jaar (= gemiddeld 52,14 weken per jaar x 2 injecties per week). In de SMPC van Cinryze staat dat het toedieningsinterval aangepast dient te worden aan de respons van de patiënt en de voortdurende behoefte aan regelmatige profylaxe met Cinryze geregeld opnieuw beoordeeld dient te worden.<sup>[5]</sup> In deze BIA wordt hierdoor de inzet van Cinryze mogelijk overschat.

55

**Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van Lanadelumab en C1-esteraseremmers (Berinert® en Cinryze®)**

	<b>Lanadelumab</b>	<b>Berinert</b>	<b>Cinryze</b>
Prijs per behandeling	€12.793,81	€5.650,00	€1.130,00
aantal behandelingen per jaar	15,642	104,28	104,28
Kosten per patiënt per jaar	€200.120,78	€589.182,00	€117.836,40

5 De kosten van Berinert SC zijn aanzienlijk hoger dan de kosten van Cinryze en lanadelumab door de hogere dosering van Berinert SC voor deze specifieke indicatie. Het feit dat Berinert SC binnen dit cluster volledig vergoed wordt, met in achtname van de fors hogere prijs voor deze (sub)indicatie, zorgt ervoor dat lanadelumab kostenbesparend zal zijn ten laste van het farmaciebudget.

#### 10 **2.4 Aannames**

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- 15 • Het aantal patiënten dat profylactisch behandeld wordt voor het voorkomen van terugkerende HAE aanvallen in jaar 1, 2, en 3 is, conform de inschatting van een expert, respectievelijk 26, 32, en 38.
- 20 • Het wordt, conform de verwachting van een expert, aangenomen dat er in jaar 1, 2, en 3 respectievelijk 15, 20, en 25 patiënten behandeld gaan worden met lanadelumab.
- 25 • De introductie van lanadelumab zal naar verwachting voornamelijk gepaard gaan met een vermindering van het aantal patiënten dat behandeld wordt met de Berinert SC. Er wordt verder aangenomen dat er maximaal twee patiënten per jaar behandeld worden met de C1-esteraseremmer Berinert SC na introductie van lanadelumab. Dit is conform de inschatting van een expert.
- 30 • Bij de behandeling met lanadelumab wordt, op basis van een inschatting van een expert, aangenomen dat 80% van de patiënten 300 mg per 4 weken krijgt toegediend en de overige 20% krijgt 300 mg per 2 weken. Ook dit is conform de inschatting van een expert.
- Bij de behandeling met Berinert SC wordt aangenomen dat de gemiddelde patiënt een lichaamsgewicht van 78,3 kg heeft op basis van de meest recente gegevens van het CBS.
- Daarnaast wordt aangenomen dat Berinert SC in de praktijk uitsluitend in de hogere doseringen (2000 en 3000 IE) wordt voorgeschreven voor profylactische behandeling van HAE.
- Er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw voor alle behandelingen.

35





## 3 Budgetimpactanalyse

### 3.1 Budgetimpact: alleen geneesmiddelkosten

5 In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer Lanadelumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie voor de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij patiënten van 12 jaar en ouder.

10 In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van Lanadelumab aan het behandelarsenaal voor de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij patiënten van 12 jaar en ouder.**

				Berekening substitutie door introductie lanadelumab						(Meer)kosten opname Lanadelumab
Lanadelumab				Berinert			Cinryze			
Jaar	Aantal patiënten	Kosten per patiënt	Totale kosten	Aantal patiënten*	Kosten per patiënt	Totale kosten	Aantal patiënten*	Kosten per patiënt	Totale kosten	
1	15	€ 200.120,78	€ 3.001.811,64	7	€ 589.182,00	€ 4.124.274,00	8	€ 117.836,40	€ 942.691,20	€-2.065.153,56
2	20	€ 200.120,78	€ 4.002.415,52	10	€ 589.182,00	€ 5.891.820,00	10	€ 117.836,40	€ 1.178.364,00	€-3.067.768,48
3	25	€ 200.120,78	€ 5.003.019,40	13	€ 589.182,00	€ 7.659.366,00	12	€ 117.836,40	€ 1.414.036,80	€-4.070.383,40

\* Aantal patiënten die niet behandeld zullen worden met Berinert SC of Cinryze door introductie van lanadelumab (zie tabel 1).

## 4 Conclusie

5 Rekening houdend met de substitutie van Berinert SC en Cinryze die zal optreden door de vergoeding van lanadelumab zal opname op lijst 1B van het GVS van lanadelumab (Takhzyro®) voor de routinematige preventie van terugkerende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij patiënten van 12 jaar en ouder gepaard gaan met besparingen ten laste van het farmaciebudget van ongeveer € 4 miljoen.

10 De aannames die ten grondslag liggen aan deze BIA zijn geïnformeerd door een Nederlandse klinisch HAE expert. In deze BIA bestaat voornamelijk onzekerheid over hoeveel behandelingen (zowel Berinert SC en Cinryze) patiënten in de praktijk ontvangen per jaar en de werkelijke therapietrouw. Deze onzekerheden zorgen ervoor dat de besparingen ten laste van het farmaciebudget hoogstwaarschijnlijk overschat zijn in deze BIA.

15 De conclusie van deze BIA die stelt dat lanadelumab kostenbesparend zal zijn ten laste van het farmaciebudget kan vrijwel volledig worden toegeschreven aan de fors hogere kosten van Berinert SC voor deze (sub)indicatie binnen het cluster. Echter, door de voorspelde groei van het aantal behandelde patiënten, gebaseerd op expert  
20 opinie, zal de budgetimpact van routinematige preventie van terugkerende HAE naar verwachting in totaliteit toenemen.



## 5 Referenties

1. Fijen LM, Bork K and Cohn DM. Current and prospective targets of pharmacologic treatment of hereditary angioedema types 1 and 2. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2021; 61: 66-76.
2. Fijen LM and Cohn DM. Huidige en toekomstige behandelopties voor hereditair angio-oedeem. *Nederlands Tijdschrift voor Allergie, Astma & Klinische Immunologie* 2021; 21: 17-23.
3. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—the 2017 revision and update. *World Allergy Organization Journal* 2018; 11: 1-20.
4. Agency EM. Samenvatting van Productkenmerken (SmPC) - Takhzyro. 2018.
5. Agency EM. Samenvatting van Productkenmerken (SmPC) - Cinryze. 2016.
6. Agency EM. Samenvatting van Productkenmerken (SmPC) - Berinert (2000 en 3000 IE). 2022.
7. UMC A. Validatiedocument vergoeding lanadelumab (Takhzyro) door Nederlands klinisch expert. 2023.
8. GIP databank. Aantal gebruikers 2017-2021 voor ATC-subgroep B06AC: Middelen bij hereditair angio-oedeem. 2023.
9. GIP databank. Aantal DDD's per kwartaal 2019-2022 voor ATC-code B06AC01: C1-esteraseremmer uit plasma. 2023.
10. G-standaard. Z-index maart 2023 (lanadelumab en C1-esteraseremmers). 2023.
11. CBS statline. Lengte en gewicht van personen, ondergewicht en overgewicht; vanaf 1981. 2023.