

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Lanadelumab (Takhzyro<sup>®</sup>)*

Shire Deutschland GmbH, jetzt Teil der Takeda Group

### **Modul 4 A**

*Lanadelumab (Takhzyro<sup>®</sup>) wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet*

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

**Inhaltsverzeichnis**

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>13</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	30
4.2.1 Fragestellung.....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	61
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	61
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	66
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	76
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	77
4.3.1.3.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT.....	78
4.3.1.3.2 Morbidität – RCT.....	81
4.3.1.3.2.1 Anzahl von HAE-Attacken.....	82
4.3.1.3.2.2 Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken – RCT.....	94
4.3.1.3.2.3 Reduktion von HAE-Attacken – RCT.....	100
4.3.1.3.2.4 HAE-Attackenfreiheit – RCT.....	104
4.3.1.3.2.5 Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT.....	107
4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	110
4.3.1.3.3.1 AE-QoL - Mittelwertdifferenzen.....	111

4.3.1.3.3.2	AE-QoL - Responderanalysen.....	117
4.3.1.3.4	Nebenwirkungen – RCT .....	122
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT.....	150
4.3.1.3.5.1	Mortalität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation.....	167
4.3.1.3.5.2	Morbidität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation.....	167
4.3.1.3.5.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation.....	174
4.3.1.3.5.4	Nebenwirkungen: Belege bezüglich einer Effektmodifikation .....	186
4.3.1.3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	191
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	198
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	198
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	198
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	198
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	199
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	199
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	201
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	202
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	202
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	202
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	203
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	203
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	204
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	205
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	205
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	205
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	205
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	205
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	206
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	206
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	207
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	207
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	208
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	223
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	224
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	224
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	224
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	224
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	225
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	226
4.7	Referenzliste.....	227

<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>232</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>236</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>238</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>239</b>
<b>Anhang 4-E Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....</b>	<b>240</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>251</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	16
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der HELP-Studie .....	25
Tabelle 4-3: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	33
Tabelle 4-4: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage.....	41
Tabelle 4-5: Domänen und Items des AE-QoL.....	49
Tabelle 4-6: Subgruppenanalyse der HELP-Studie .....	58
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitshistorie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität .....	79
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-20: Operationalisierung der Anzahl von HAE-Attacken .....	82
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl von HAE-Attacken in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Anzahl an Patienten-berichteten HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase unter Verwendung einer Tipping-Point-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine akute Therapie erfordern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-26: Akuttherapie während der Behandlungsphase.....	89
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Anzahl an moderaten bis schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... ..	92
Tabelle 4-30: Operationalisierung der Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken .....	94
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-34: Operationalisierung der Reduktion von HAE-Attacken.....	100
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion von HAE-Attacken in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Reduktion von HAE-Attacken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-37: Operationalisierung der HAE-Attackenfreiheit.....	104
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HAE-Attackenfreiheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-39: Ergebnisse für das Erreichen einer Prüfarzt-bestätigte HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-40: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) ....	107
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-42: Ergebnisse des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-43: Operationalisierung des AE-QoL - Mittelwertdifferenzen.....	111
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AE-QoL - Mittelwertdifferenzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112

Tabelle 4-45: Ergebnisse für AE-QoL - Mittelwertdifferenzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-46: Operationalisierung des AE-QoL - Responderanalysen .....	117
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AE-QoL – Responderanalysen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-48: Ergebnisse für AE-QoL - Responderanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID=6) .....	118
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Nebenwirkungen .....	123
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-51: Übersicht über UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ausgenommen HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) .....	125
Tabelle 4-52: Darstell. der häufigsten (5 %) UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse).....	127
Tabelle 4-53: Darstell. schwere UE nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Tabelle 4-54: Darstell. SUE nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	143
Tabelle 4-55: Darstell. UE, die zum Abbruch führen nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	145
Tabelle 4-56: Darstell. von UE von besonderem Interesse nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-57: p-Werte der Interaktionstests für alle Morbiditäts-Endpunkte – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo .....	152
Tabelle 4-58: p-Werte der Interaktionstests für alle Morbiditäts-Endpunkte – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo .....	154
Tabelle 4-59: p-Werte der Interaktionstests des AE-QoL – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo.....	156
Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests des AE-QoL – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo.....	158
Tabelle 4-61: p-Werte der Interaktionstests Nebenwirkungen – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo .....	159
Tabelle 4-62: p-Werte der Interaktionstests Nebenwirkungen – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo .....	163
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	168

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	169
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	172
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	173
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	174
Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	175
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Fatigue/Stimmung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Angst/Scham) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	177
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	178
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	179
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Responderanalyse (Score: Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	180
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	182
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Fatigue/Stimmung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Angst/Scham) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	184



Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Responderanalyse (Score: Angst/Scham) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	185
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für das UE „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	187
Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für das UE „Schmerzen an der Injektionsstelle“ (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für das UE „virale Infektion der oberen Atemwege“ (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	199
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	199
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	200
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	200
Tabelle 4-86: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	200
Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	203
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	203
Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	204
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	206
Tabelle 4-91: Zusammenfassung der Ergebnisse der HELP-Studie .....	209
Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	223
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für HELP-Studie.....	240
Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für HELP-Studie .....	252

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Abbildung 4-3: Studiendesign der HELP-Studie .....	75
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve der ITT-Population für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 .....	96
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve der ITT-Population für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70 .....	98
Abbildung 4-6: Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT .....	250

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
AE-QoL	Angioedema Quality of Life Questionnaire
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
AST	Aspartataminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CI	Confidence Interval
cm	Zentimeter
Cochrane	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products (Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden)
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
C1q	Complement Component 1q
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EDF	European Dermatology Forum
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D VAS	European Quality of Life-5 Dimensions visuelle Analogskala
EQ-5D-3L	European Quality of Life-5 Dimensions-3 Level Version
EQ-5D-5L	European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level Version
EU	Europäische Union
GA <sup>2</sup> LEN	Global Allergy and Asthma European Network
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GLM	Generalized Linear Model (generalisiertes lineares Modell)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HAE	Hereditary Angioedema (hereditäres Angioödem)
HAARP	HAE Attack Assessment and Reporting Procedure
HR	Hazard Ratio
Halbs.	Halbsatz
ICTRP	International Clinical Trial Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LS Mean	Least Square Mean
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MA	Massachusetts
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MD	Medical Doctor
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl analysierter Studienteilnehmer
n	Anzahl
n. b.	nicht berechenbar
n. e.	nicht erreicht
OD	Orphan Drug (Arzneimittel für seltene Leiden)
OR	Odds Ratio
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Terms

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
q2wks	alle zwei Wochen
q4wks	alle vier Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risk Difference (Risikodifferenz)
RR	Risk Ratio (relatives Risiko)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SF	Short-Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
u. a.	unter anderem
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WAO	World Allergy Organization
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Lanadelumab wurde am 09. Oktober 2015 durch die Europäische Kommission zu einem Orphan Drug (OD) bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) erklärt. Der OD-Status wurde am 26. Oktober 2018 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bestätigt (1).

Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Lanadelumab (Takhzyro<sup>®</sup>) bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) (2).

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Lanadelumab in der genannten Indikation ist im Vergleich zur Kontrolltherapie der pivotalen HELP-Zulassungsstudie (DX-2903-03) gemäß § 35a SGB V zu bewerten (2).

Bei der HELP-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT). Die Zielpopulation von Lanadelumab in der pivotalen HELP-Studie sind Frauen und Männer mit einer diagnostizierten HAE-Typ I- oder Typ II-Erkrankung, die zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 12 Jahre alt sind. Um in die HELP-Studie eingeschlossen zu werden, musste während der vierwöchigen Run-in Periode mindestens eine HAE-Attacke auftreten.

Jeder Teilnehmer der Studie erhielt 13 Dosierungen von Lanadelumab oder Placebo während der 26-wöchigen Behandlungsphase. Im Interventionsarm erfolgte eine Einteilung in eine Behandlung mit 150 mg alle vier Wochen (q4wks), 300 mg alle zwei Wochen (q2wks) oder 300 mg alle vier Wochen (q4wks). Akute Attacken der Studienteilnehmer konnten sowohl im Kontrollarm als auch in den Interventionsarmen mit einer angemessenen Akuttherapie nach Maßgabe des Prüfarztes behandelt werden. Nach Beendigung der Behandlungsphase stand es den Patienten offen an einer Open-Label Verlängerungsstudie (HELP-Extension) teilzunehmen. Andernfalls wurden die Patienten für weitere acht Wochen weiterverfolgt.

Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich Ergebnisse zu den zugelassenen Dosierungen Lanadelumab 300 mg q2wks und 300 mg q4wks berichtet.

Für die Nutzenbewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erfasst:

- Mortalität
  - Endpunkte zu dieser Nutzendimension wurden nicht erhoben. Während der Studie traten keine Todesfälle auf.
- Morbidität
  - Anzahl an HAE-Attacken
  - Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken
  - Reduktion von HAE-Attacken
  - HAE-Attackenfreiheit
  - allgemeiner Gesundheitszustand (European Quality of Life-5 Dimensions visuelle Analogskala, EQ-5D VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (Angioedema Quality of Life Questionnaire, AE-QoL)
  - AE-QoL – Mittelwertdifferenzen
  - AE-QoL – Responderanalysen
- Nebenwirkungen
  - unerwünschte Ereignisse (UE)
  - schwerwiegende UE (SUE)
  - moderate oder schwere UE
  - UE, die zum Abbruch führen
  - UE, die zum Tod führen
  - Prüfarzt-bestätigten UE von besonderem Interesse

### **Datenquellen**

Gemäß Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ist für die Erstellung eines Nutzendossiers im OD-Bereich keine Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erforderlich. Zur Unterstützung der Ergebnisse der pivotalen HELP-Zulassungsstudie wurde dennoch sowohl eine bibliographische Literaturrecherche als auch eine Studienregistersuche durchgeführt. Diese dienen der Sicherstellung, dass die gesamte verfügbare Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Lanadelumab herangezogen werden kann.



Zur Identifizierung relevanter klinischer Studien von Lanadelumab im Anwendungsgebiet wurden verschiedene Datenquellen zur Informationsbeschaffung herangezogen. Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur sowie für MEDLINE und EMBASE auf RCTs beschränkt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben.

Zur Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (Suchportal der WHO) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht.

Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien gemäß der Fragestellung wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Tabelle 4-1: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Population</b>	Lanadelumab wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE angewendet	Patienten ohne HAE; Patienten mit HAE, die nicht für eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE indiziert sind. Patienten unter 12 Jahren	gemäß Fachinformation
<b>Intervention</b>	Lanadelumab (300 mg q2wks, 300 mg q4wks)	andere Intervention oder abweichende Dosierung	gemäß Fachinformation
<b>Vergleichstherapie</b>	nicht zutreffend	nicht zutreffend	gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei ODs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie

<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Begründung</b>
<b>Endpunkte</b>	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO, Sicherheit zur Schadens-abwägung
<b>Studientyp</b>	RCT	keine RCT	bei Arzneimitteln mit einem OD-Status basiert die Nutzen-bewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie, bei der es sich in diesem Fall um eine RCT handelt
<b>Studiendauer</b>	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen
<b>Publikationstyp</b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/-Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

### *Bewertung der Aussagekraft der Nachweise*

Basierend auf dem OD-Status gelten der medizinische Nutzen sowie der medizinische Zusatznutzen von Lanadelumab durch die Zulassung bereits als belegt. Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist daher gemäß der VerfO des G-BA (5. Kapitel, Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) per se nicht notwendig. Dennoch wurde im vorliegenden Dossier die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise der Vollständigkeit halber durchgeführt. Die hieraus resultierenden Ergebnisse sind in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend dargestellt.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise, welche durch die HELP-Studie generiert wurden, war in zwei Schritte unterteilt. Im ersten Schritt erfolgte die Bewertung auf Studienebene, um im darauffolgenden zweiten Schritt die Aussagekraft auf Endpunktebene zu prüfen.

In die Beurteilung auf Studienebene flossen unter anderem Aspekte der Studienmethodik, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und behandelten Personen, Verzerrungen bei der Berichterstattung und das Vorhandensein anderer verzerrender Aspekte ein. Da die pivotale HELP-Studie eine doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie ist, war ein direkter Vergleich einer Behandlung mit Lanadelumab mit der Kontrolltherapie Placebo möglich. Insbesondere durch das doppel-verblindete Studiendesign wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

Anschließend wurde das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beurteilt. Dabei wurden Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zum Umsetzen des Intention To Treat (ITT)-Prinzips, Berichterstattung und andere potentiell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wurde für die HELP-Studie für jeden Endpunkt einzeln als niedrig bewertet. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind als valide zu betrachten (Abschnitt 4.2.5.2). Die eingeschlossene Studie wurde anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und der Patientenfluss der Studie wurde in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E).

### ***Synthese der Ergebnisse***

Die Ergebnisse der Studienarme bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wurden einander vergleichend gegenübergestellt. Dazu wurden die Ergebnisse den in der VerFO des G-BA vorgegebenen patientenrelevanten Nutzendimensionen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Ergänzend wurden zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte detaillierte Subgruppenanalysen dargestellt, wenn ein Beleg für eine Effektmodifikation ( $p$ -Interaktionswert  $\leq 0,05$ ) vorlag (Abschnitt 4.2.5.5). Zudem wurden Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts durchgeführt, um die Robustheit des therapeutischen Effekts zu belegen (Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Bewertung als Grundlage einer einzigen RCT erfolgte.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Lanadelumab bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE gilt durch die Zulassung als belegt. Die Bewertung zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Lanadelumab basiert auf der pivotalen HELP-Zulassungsstudie.

### ***Mortalität***

Endpunkte zur Nutzendimension Mortalität wurden in der HELP-Studie nicht explizit erhoben. Während der Studie traten jedoch keine Todesfälle auf.

### ***Morbidität***

Eine HAE-Erkrankung zeichnet sich durch wiederkehrende Schwellungen aus, die alle Körperregionen betreffen können (3). HAE-Attacken gehen oft mit starken Schmerzen einher und laryngeale Attacken können sogar lebensbedrohlich sein (3). Durch die Unvorhersehbarkeit des Zeitpunkts sowie der Schwere und Dauer der HAE-Attacken ist die Lebensqualität der Betroffenen stark eingeschränkt (4).

Das Ziel einer prophylaktischen HAE-Therapie ist es akute HAE-Attacken zu vermeiden. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde in der HELP-Studie in den Endpunkten Anzahl an HAE-Attacken, Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken, HAE-Attackenfreiheit und dem allgemeinen Gesundheitszustand erfasst.

### ***Anzahl von HAE-Attacken***

Die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken wurde während der Run-in Periode und der Behandlungsphase erhoben. Während der Run-in Periode traten etwa gleich viele HAE-Attacken im Placebo-Arm und in den Interventionsarmen auf. In der Behandlungsphase bewirkte eine Therapie mit Lanadelumab eine signifikante Abnahme an HAE-Attacken im Vergleich zu Placebo ([Rate Ratio (95 %-Konfidenzintervall (KI)); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,131 (0,072; 0,238); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,267 (0,176; 0,405); < 0,001]) (Tabelle 4-22).

Neben dem gesamten Beobachtungszeitraum wurde auch die Anzahl von HAE-Attacken ab Tag 70 berechnet (Tag 70 bis Tag 182). Dies ist der Zeitpunkt, zu dem Lanadelumab mit einer Halbwertszeit von 14 Tagen den Steady-State erreicht. Dieser wurde in der DX-2930-02-Studie, durch pharmakokinetische (PK)-Parameter bestimmt.

Die monatliche Attackenrate im Steady-State-Zeitraum (Tag 70 bis Tag 182) war ebenfalls signifikant reduziert im Vergleich zu Placebo. Im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm war die Attackenrate im Vergleich zu Placebo um 91,5 % und im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm um 80,6 % reduziert (5). Die Ergebnisse bestätigen somit die Ergebnisse der Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken in der gesamten Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) (Tabelle 4-22). Die kalkulierte monatliche Attackenrate (Least Square Mean, LS Mean) lag bei 0,16 im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm und bei 0,37 im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm (5). Im gesamten Beobachtungszeitraum lag die kalkulierte monatliche Attackenrate (LS Mean) bei 0,257 im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm und 0,526 im 300 mg q4wks-Arm (Tabelle 4-22). Somit ist die Attackenrate im Steady-State-Zeitraum nochmals reduziert im Vergleich zum gesamten Behandlungszeitraum.

Lanadelumab führte zudem in beiden Behandlungsarmen zu einer signifikanten Reduktion von Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,127 (0,065; 0,248); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,258 (0,163; 0,410); < 0,001]) (Tabelle 4-25) sowie von moderaten bis schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,166 (0,084; 0,329); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,267 (0,157; 0,455); < 0,001]) (Tabelle 4-27) im Vergleich zu Placebo.

Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme resultieren (Tabelle 4-28) sowie laryngeale HAE-Attacken (Tabelle 4-29) traten generell sehr selten auf, weshalb keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen feststellbar waren.

Abschließend ist festzustellen, dass eine signifikante Abnahme der Anzahl an HAE-Attacken durch eine Behandlung mit Lanadelumab eingetreten ist.

#### *Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken*

Im Placebo-Arm trat, mit Ausnahme eines Patienten, bei allen Patienten (97,56 %) mindestens eine Attacke während der Behandlungsphase auf. In den Lanadelumab-Armen trat hingegen nur bei 55,56 % und 68,97 % der Patienten mindestens eine Attacke während des Behandlungszeitraums auf (Tabelle 4-32).

Die mediane Zeit bis zur ersten HAE-Attacke war unter der Behandlung mit Lanadelumab signifikant erhöht. Die Zeit bis zur ersten HAE-Attacke betrug 59 Tage bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen und 28 Tage bei einer Behandlung alle vier Wochen. Im Placebo-Arm betrug die Zeit bis zur ersten HAE-Attacke acht Tage. Eine Therapie mit Lanadelumab verlängert somit signifikant die Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken im Vergleich zur Behandlung mit Placebo ([Hazard Ratio (HR) (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,26 (0,14; 0,49); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,38 (0,22; 0,67); < 0,001]) (Tabelle 4-32, und Abbildung 4-4).

Nach Tag 70 bis zum Ende der Studie erlitten 23,08 % der Patienten des 300 mg q2wks-Arm und 55,17 % des 300 mg q4wks-Arms eine Attacke. Im Placebo-Arm trat nach Tag 70 bis zum Ende der Studie bei fast allen Patienten (97,30 %) eine HAE-Attacke auf (Tabelle 4-33).

Die mediane Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 70 betrug 61 Tage im 300 mg q4wks-Arm, verglichen zum Placebo-Arm mit 12 Tagen. In beiden Lanadelumab-Behandlungsarmen war eine signifikant längere Zeit bis zur ersten HAE-Attacke im Vergleich zu Placebo zu beobachten ([HR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,07 (0,03; 0,17); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,19 (0,10; 0,37); < 0,001]) (Tabelle 4-33 und Abbildung 4-5).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Therapie mit Lanadelumab die Zeit bis zum Auftreten der ersten HAE-Attacke sowohl im ganzen Beobachtungszeitraum als auch nach Erreichen des Steady-States (Tag 70) signifikant verlängert.

### *Reduktion von HAE-Attacken*

Eine Reduktion der HAE-Attacken von mehr als 50 % im Vergleich zur Run-in Periode wurde, sowohl bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen als auch alle vier Wochen bei allen Teilnehmern erreicht. Im Placebo-Arm erreichten nur 13 Teilnehmer (31,7 %) eine mehr als 50-prozentige Reduktion. Somit ergibt sich für beide Lanadelumab-Behandlungsarme ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo ([Odds Ratio (OR) (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [116,11 (6,578; 2049,7); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [124,56 (7,068; 2195,1); < 0,001]) (Tabelle 4-36).

Eine mehr als 90-prozentige Reduktion erreichten 16 bzw. 18 Patienten (55,2 bzw. 66,7 %) in den Lanadelumab-Armen und nur zwei Studienteilnehmer (4,9 %) im Placebo-Arm, wodurch sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo ergibt ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [39,000 (7,635; 199,21); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [24,000 (4,853; 118,68); < 0,001]) (Tabelle 4-36).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Lanadelumab sowohl einen signifikanten Effekt auf die 50-prozentige als auch auf die 90-prozentige Reduktion von HAE-Attacken hat.

### *HAE-Attackenfreiheit*

Zwölf Teilnehmer (44,4 %) im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm und neun Teilnehmer (31,0 %) im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm waren attackenfrei bis Tag 182. Im Gegensatz dazu, blieb im Placebo-Arm nur ein Teilnehmer (2,4 %) bis zum Studienende attackenfrei. Die Chance, über den gesamten Studienverlauf keine HAE-Attacke zu erleiden war in allen Lanadelumab-Armen statistisch signifikant erhöht gegenüber dem Placebo-Arm ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [32,000 (3,824; 267,81); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [18,000 (2,129; 152,16); 0,001]) (Tabelle 4-39).

Im Steady-State-Zeitraum (Tag 70 bis Tag 182) waren 76,9 % der Patienten im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm und 44,8 % der Patienten im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm attackenfrei im Vergleich zu 2,7 % im Placebo-Arm (5). Die Ergebnisse des Steady-State-Zeitraums bestätigen somit die Analysen zur HAE-Attackenfreiheit, die von Tag 0 bis Tag 182 mit einer Lanadelumab-Therapie erzielt wurden und verdeutlichen die Wirksamkeit von Lanadelumab.

Eine Therapie mit Lanadelumab führt somit bei signifikant mehr Patienten zu einer HAE-Attackenfreiheit und veranschaulicht die Wirksamkeit von Lanadelumab als Langzeitprophylaxe für HAE-Patienten.

### *Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mit der EQ-5D VAS erhoben. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands.

Zwischen den verschiedenen Studienarmen war kein signifikanter Unterschied feststellbar (Tabelle 4-42).

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der HELP-Studie mit dem AE-QoL erhoben. Bei der Bewertung des Fragebogens wird ein Gesamtscore (raw total score) und vier Einzelscores (raw domain scores) für die Domänen Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung errechnet. Höhere Werte weisen auf eine größere Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Erkrankung hin. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich somit durch eine Verringerung des AE-QoL.

Bei den Mittelwertdifferenzen in Bezug auf den Gesamtscore kam es bei einer Behandlung mit Lanadelumab zu einer signifikanten Verbesserung des AE-QoL im Vergleich zu Placebo. Eine klinisch relevante Verbesserung (gemessen am Hedges'g) war bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen im Vergleich zu Placebo zu beobachten ([Hedges'g (95 %-KI): Lanadelumab 300 mg q2wks [-0,88 (-1,39; -0,37)]; Lanadelumab 300 mg q4wks [-0,67 (-1,16; -0,18)]). Diese Ergebnisse konnten in der Responderanalyse des AE-QoL bestätigt werden ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [7,20 (2,22; 23,37); < 0,01]); Lanadelumab 300 mg q4wks: [2,91 (1,05; 8,10); 0,04]).

Die Mittelwertdifferenzen des Einzelscores Funktion zeigten eine im Vergleich zu Placebo signifikante und klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in beiden Lanadelumab-Armen ([Hedges'g (95 %-KI): Lanadelumab 300 mg q2wks [-1,34 (-1,87; -0,80); Lanadelumab 300 mg q4wks [-0,82 (-1,32; -0,33)]) (Tabelle 4-45). In der Responderanalyse konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei und vier Wochen bestätigen werden ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [3,78 (1,18; 12,12); 0,03]; Lanadelumab 300 mg q4wks: [3,15 (1,04; 9,54); 0,004]) (Tabelle 4-48).

Die Mittelwertdifferenzen zeigten keine signifikanten Unterschiede im Einzelscore Fatigue und Stimmung (Tabelle 4-45). Die Responderanalyse des AE-QoL zeigte jedoch bei einer Behandlung mit 300 mg alle vier Wochen einen signifikanten Unterschied im relativen Risiko (RR) und der Risikodifferenz (RD) ([RR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [1,28 (0,76; 2,14); 0,3496]); Lanadelumab 300 mg q4wks: [1,58 (1,00; 2,50); 0,0494] (Tabelle 4-48).

Im Einzelscore Angst und Scham waren ebenfalls kein Unterschied in Bezug auf die Mittelwertdifferenzen feststellbar (Tabelle 4-45). In der Responderanalyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [3,35 (1,14; 9,84); 0,03]; Lanadelumab 300 mg q4wks: [2,47 (0,89; 6,88); 0,08]) (Tabelle 4-48).

Die Mittelwertdifferenz im Einzelscore Ernährung zeigte eine signifikante Verbesserung des AE-QoL unter eine Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen ([Hedges'g (95 %-KI)]: Lanadelumab 300 mg q2wks [-0,82 (-1,33; -0,32)]; Lanadelumab 300 mg q4wks [-0,61 (-1,10; -0,12)]) (Tabelle 4-45). Bei der Responderanalyse waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine Langzeitprophylaxe-Therapie mit Lanadelumab in allen Scores zu einer Verbesserung des AE-QoL sowie zu einer erhöhten Anzahl an Respondern führt.

### ***Nebenwirkungen***

Bei fast allen Patienten in den Lanadelumab-Armen (86,2 % und 96,3 %) trat mindestens ein UE auf. Im Placebo-Arm war der prozentuale Anteil an Teilnehmern, die mindestens ein UE erlitten, mit 75,6 % etwas geringer. Bei 25 von 29 Teilnehmern im 300 mg q4wks-Arm, 26 von 27 Teilnehmern im 300 mg q2wks-Arm und 31 von 41 Teilnehmern im Placebo-Arm traten UEs auf. Für eine Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [8,387 (1,006; 69,921); 0,040]; Lanadelumab 300 mg q4wks [2,016 (0,564; 7,205); 0,368]) (Tabelle 4-51).

Bei Betrachtung der detaillierten Analyse der Nebenwirkungen zeigt sich, dass eine gehäufte Nennung von UE in den Lanadelumab-Armen hauptsächlich die Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ betraf. Diese UE wurden im Placebo-Arm von 34,1 % der Studienteilnehmer berichtet, in den Lanadelumab-Armen war dies bei 55,6 % (300 mg q2wks) bzw. bei 48,3 % (300 mg q4wks) der Studienteilnehmer der Fall. In der SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ war jedoch insgesamt kein signifikanter Unterschied feststellbar. Zudem traten häufig UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ auf, die in den Lanadelumab-Armen jedoch ebenfalls nicht signifikant häufiger auftraten.

UE in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ traten nur im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm auf, wodurch sich ein signifikanter Unterschied zu Placebo ergibt ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [15,894 (0,819; 308,324); 0,022]) (Tabelle 4-52). Insgesamt waren nur vier Patienten betroffen. Bei genauer Betrachtung der zugehörigen Preferred Terms (PTs) zeigte sich, dass jeweils nur ein Patient eine Pflanzenallergie, eine Arzneimittelunverträglichkeit, eine Unverträglichkeit und eine saisonale Allergie hatte. Da bezogen auf die PTs jeweils nur ein Patient betroffen war ist nicht von einem erhöhten Schadenspotential durch Lanadelumab auszugehen.



Insgesamt traten bei vier Studienteilnehmern SUE auf. Bei drei Patienten im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm und einem Patienten im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm trat eine SUE auf. Im Placebo-Arm traten keine SUE auf. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Lanadelumab und Placebo beobachtet werden ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [4,698 (0,184; 119,661); 0,397]; Lanadelumab 300 mg q4wks [10,962 (0,544; 220,844); 0,067]) (Tabelle 4-51).

Moderate oder schwere UE traten bei insgesamt 19 Studienteilnehmern (70,4 %) bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen und bei 16 Studienteilnehmern (55,2 %) bei einer Behandlung alle vier Wochen auf. Im Placebo-Arm waren 23 Teilnehmer (56,1 %) betroffen. Ein signifikanter Unterschied war nicht feststellbar ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [1,859 (0,663; 5,211); 0,310]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,963 (0,370; 2,508); 1,000]) (Tabelle 4-51).

UE, die zum Abbruch der Therapie führten, traten bei keinem Patienten im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm; einem Patienten im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm und bei einem Patienten im Placebo-Arm auf, was zu keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo führte ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,491 (0,019; 12,498); 1,000]; Lanadelumab 300 mg q4wks [1,429 (0,086; 23,813); 1,000]) (Tabelle 4-51).

Es gab keine UE, die zum Tod der Studienteilnehmer führten (Tabelle 4-51).

Prüfarzt-bestätigte UE von besonderem Interesse, traten bei drei Patienten im 300 mg q2wks-Arm und einem Patienten im 300 mg q4wks-Arm auf. Der Unterschied zum Placebo-Arm war nicht signifikant ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [11,857 (0,587; 239,343); 0,058]; Lanadelumab 300 mg q4wks [4,368 (0,172; 111,089); 0,414]) (Tabelle 4-51).

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen weisen zusammengefasst darauf hin, dass es sich bei den häufig aufgetretenen UEs um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen handelt und eine Behandlung mit Lanadelumab nicht mit einem erhöhten Schadenspotenzial verbunden ist.

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der HELP-Studie

Endpunkt	Effektmaße	Ergebnisse Lanadelumab vs. Placebo		Zusatznutzen
		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
<b>Morbidität</b>				
<b>Anzahl von HAE-Attacken</b>				
Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken	monatliche Attackenrate  Rate Ratio (95 %-KI) p-Wert	0,309 vs. 2,455  0,131 (0,072; 0,238) < <b>0,001</b>	0,604 vs. 2,455  0,267 (0,176; 0,405) < <b>0,001</b>	<b>beträchtlich</b>
Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern	monatliche Attackenrate  Rate Ratio (95 %-KI) p-Wert	0,263 vs. 2,212  0,127 (0,065; 0,248) < <b>0,001</b>	0,508 vs. 2,212  0,258 (0,163; 0,410) < <b>0,001</b>	<b>beträchtlich</b>
moderate bis schwere Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken	monatliche Attackenrate  Rate Ratio (95 %-KI) p-Wert	0,246 vs. 1,418  0,166 (0,084; 0,329) < <b>0,001</b>	0,374 vs. 1,418  0,267 (0,157; 0,455) < <b>0,001</b>	<b>beträchtlich</b>
Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme resultieren	monatliche Attackenrate  Rate Ratio (95 %-KI) p-Wert	0,035 vs. 0,031  0,354 (0,038; 3,278) 0,360	0,026 vs. 0,031  0,829 (0,167; 4,129) 0,819	<b>nicht quantifizier- bar<sup>a</sup></b>
Prüfarzt-bestätigte laryngeale HAE-Attacken	monatliche Attackenrate  Rate Ratio (95 %-KI) p-Wert	0,047 vs. 0,115  0,405 (0,072; 2,269) 0,304	0,011 vs. 0,115  0,184 (0,019; 1,834) 0,149	<b>nicht quantifizier- bar<sup>a</sup></b>
<b>Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken</b>				
Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0	Tage  HR (95 %-KI) p-Wert	59 vs. 8  0,26 (0,14; 0,49) < <b>0,001</b>	28 vs. 8  0,38 (0,22; 0,67) < <b>0,001</b>	<b>erheblich</b>
Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70	Tage  HR (95 %-KI) p-Wert	n. b. vs. 12  0,07 (0,03; 0,17) < <b>0,001</b>	61 vs. 12  0,19 (0,10; 0,37) < <b>0,001</b>	<b>erheblich</b>

Endpunkt	Effektmaße	Ergebnisse Lanadelumab vs. Placebo		Zusatznutzen
		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
<b>Reduktion von HAE-Attacken</b>				
≥ 50 % Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE- Attacken ab der Run-in Periode	Anzahl Studienteilnehmer  OR (95 %-KI) p-Wert	100 % vs. 31,7 %  116,11 <b>(6,578; 2049,7)</b> < 0,001	100 % vs. 31,7 %  124,56 <b>(7,068; 2195,1)</b> < 0,001	<b>erheblich</b>
≥ 90 % Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE- Attacken ab der Run-in Periode	Anzahl Studienteilnehmer  OR (95 %-KI) p-Wert	66,7 % vs. 4,9 %  39,000 <b>(7,635; 119,21)</b> < 0,001	55,2 % vs. 4,9 %  24,000 <b>(4,853; 118,68)</b> < 0,001	<b>erheblich</b>
<b>HAE-Attackenfreiheit</b>				
Prüfarzt-bestätigten HAE- Attackenfreiheit während der Behandlungsphase	Attackenfreiheit  OR (95 %-KI) p-Wert	44,4 % vs. 2,4 %  32,000 <b>(3,824; 267,81)</b> < 0,001	31,0 % vs. 2,4 %  18,000 <b>(2,129; 152,16)</b> <b>0,001</b>	<b>erheblich</b>
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>				
EQ-5D VAS	mittlere Differenz	kein signifikanter Trend zu erkennen		<b>nicht quantifizier- bar</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Mittelwertdifferenz)</b>				
AE-QoL (Gesamt)	LS Mean Differenz (95 %-KI) p-Wert  Hedges'g (95 %-KI)	-16,57 (-28,53; -4,62) <b>0,0025</b>  -0,88 <b>(-1,39; -0,37)</b>	-12,66 (-24,51; -0,80) <b>0,0315</b>  -0,67 (-1,16; -0,18)	<b>beträchtlich</b>
AE-QoL (Funktion)	LS Mean Differenz (95 %-KI) p-Wert  Hedges'g (95 %-KI)	-30,55 (-45,07; -16,03) < 0,0001  -1,34 <b>(-1,87; -0,80)</b>	-18,88 (-33,23; -4,52) <b>0,0046</b>  -0,82 <b>(-1,32; -0,33)</b>	<b>beträchtlich</b>
AE-QoL (Fatigue/Stimmung)	LS Mean Differenz (95 %-KI) p-Wert  Hedges'g (95 %-KI)	-14,00 (-28,84; 0,85) 0,0721  -0,60 (-1,10; -0,10)	-12,07 (-26,80; 2,65) 0,1474  -0,51 (-1,00; -0,03)	<b>nicht quantifizier- bar</b>
AE-QoL (Angst/Scham)	LS Mean Differenz (95 %-KI) p-Wert  Hedges'g (95 %-KI)	-8,60 (-23,83; 6,64) 0,4582  -0,36 (-0,85; 0,13)	-7,30 (-22,44; 7,84) 0,5919  -0,30 (-0,78; 0,18)	<b>nicht quantifizier- bar</b>

Endpunkt	Effektmaße	Ergebnisse Lanadelumab vs. Placebo		Zusatznutzen
		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
AE-QoL (Ernährung)	LS Mean Differenz (95 %-KI) p-Wert  Hedges' g (95 %-KI)	-18,54 (-32,96; -4,12) <b>0,059</b>  -0,82 <b>(-1,33; -0,32)</b>	-13,84 (-28,03; 0,34) 0,0584  -0,61 (-1,10; -0,12)	<b>beträchtlich</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalyse)</b>				
AE-QoL (Gesamt)	Responder  OR (95 %-KI) p-Wert	80,77 % vs. 36,84 %  7,20 (2,22; 23,37) <b>&lt; 0,01</b>	62,96 % vs. 36,84 %  2,91 (1,05; 8,10) <b>0,04</b>	<b>beträchtlich</b>
AE-QoL (Funktion)	Responder  OR (95 %-KI) p-Wert	80,77 % vs. 52,63 %  3,78 (1,18; 12,12) <b>0,03</b>	77,78 % vs. 52,63 %  3,15 (1,04; 9,54) <b>0,004</b>	<b>beträchtlich</b>
AE-QoL (Fatigue/Stimmung)	Responder  OR (95 %-KI) p-Wert	53,85 % vs. 42,11 %  1,60 (0,59; 4,38) 0,36	66,67 % vs. 42,11 %  2,75 (0,98; 7,68) 0,05	<b>nicht quantifizier- bar</b>
AE-QoL (Angst/Scham)	Responder  OR (95 %-KI) p-Wert	73,08% vs. 44,74 %  3,35 (1,14; 9,84) <b>0,03</b>	66,67 % vs. 44,74 %  2,47 (0,89; 6,88) 0,08	<b>beträchtlich</b>
AE-QoL (Ernährung)	Responder  OR (95 %-KI) p-Wert	65,38 % vs. 42,11 %  2,60 (0,92; 7,30) 0,07	51,85 % vs. 42,11 %  1,48 (0,55; 3,99) 0,44	<b>nicht quantifizier- bar</b>
<b>UE</b>				
jegliche UEs	Ereignis  OR (95 %-KI) p-Wert	96,3 % vs. 75,6 %  8,387 (1,006; 69,921) <b>0,040</b>	86,2 % vs. 75,6 %  2,016 (0,564; 7,205) 0,368	<b>kein größerer Schaden<sup>b</sup></b>
jegliche SUEs	Ereignis  OR (95 %-KI) p-Wert	3,7 % vs. 0,0 %  4,698 (0,184; 119,661) 0,397	10,3 % vs. 0,0 %  10,962 (0,544; 220,844) 0,067	<b>kein größerer Schaden</b>

Endpunkt	Effektmaße	Ergebnisse Lanadelumab vs. Placebo		Zusatznutzen
		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
alle moderaten oder schweren UEs	Ereignis OR (95 %-KI) p-Wert	70,4 % vs. 56,1 % 1,859 (0,663; 5,211) 0,310	55,2 % vs. 56,1 % 0,963 (0,370; 2,508) 1,000	<b>kein größerer Schaden</b>
UE, die zum Abbruch führen	Ereignis OR (95 %-KI) p-Wert	0,0 % vs. 2,4 % 0,491 (0,019; 12,498) 1,000	3,4 % vs. 2,4 % 1,429 (0,086; 23,813) 1,000	<b>kein größerer Schaden</b>
UE, die zum Tod führen	Ereignis OR (95 %-KI) p-Wert	0,0 % vs. 0,0 % n. b. n. b. n. b.	0,0 % vs. 0,0 % n. b. n. b. n. b.	<b>kein größerer Schaden</b>
alle Prüfärzt-bestätigten UE von besonderem Interesse	Ereignis OR (95 %-KI) p-Wert	11,1 % vs. 0,0 % 11,857 (0,587; 239,343) 0,058	3,4 % vs. 0,0 % 4,368 (0,172; 111,089) 0,414	<b>kein größerer Schaden</b>

a: Aufgrund der in allen Therapiearmen sehr geringen Anzahl an HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme resultierten, sowie der geringen Anzahl an laryngealen HAE-Attacken ist eine Aussage über den Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der Kontrolltherapie nicht möglich.

b: Obwohl ein signifikanter Unterschied bezüglich jeglicher UEs besteht, ist von keinem größeren Schaden durch eine Behandlung mit Lanadelumab auszugehen. Bei den berichteten Symptomen handelt es sich um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, die insgesamt nur sehr selten aufgetreten sind.

Quelle:

Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.2.1, Tabelle 14.2.3.1, Tabelle 14.2.4.1, Tabelle 14.2.8.5, Tabelle 14.2.11.1 (6).

Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6044.1, r6044.2, r6035.1, r6035.2, r6035.3 (7).

PRO-Bericht (DX-2930-03): Tabelle 1.2, Tabelle 1.4, Tabelle 3.2, Tabelle 1.1, Tabelle 1.3, Tabelle 6.1 (a-e) und 6.3 (a-e) (8).

Nachberechnung PRO-Bericht (DX-2930-03): Tabelle 3.3, Tabelle 6.5 (a-e) und Tabelle 6.6 (a-e) (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Das Ausbleiben von HAE-Attacken, die deutlich verlängerte Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken sowie die Reduktion von HAE-Attacken bei Patienten, die eine Prophylaxe mit Lanadelumab erhalten, stellt aufgrund der langfristigen Freiheit von schweren Symptomen einen erheblichen Zusatznutzen dar. Zudem stellt das insgesamt seltenere Auftreten von HAE-Attacken einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten dar.

Diese Ergebnisse spiegeln sich konsistent auch in einem beträchtlichen Zusatznutzen in der Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des in der Indikation validierten Instruments AE-QoL, wider.

Bei den UEs zeigten sich keine Nachteile für die Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zu Placebo.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse der HELP-Studie einen über die Endpunkte hinweg konsistenten Vorteil der Lanadelumab-Therapie gegenüber einer Placebo-basierten Kontrolltherapie. Studienteilnehmer, die vor Beginn der Therapie noch bis zu vier HAE-Attacken pro Monat erleiden mussten, erreichten durch die Prophylaxe mit Lanadelumab (300 mg q2wks) eine monatliche Attackenrate von 0,3. Dies bedeutet, dass für diese Patienten im Mittel nur noch alle drei Monate eine HAE-Attacke zu beobachten war. Diese drastische Verringerung der Häufigkeit der HAE-Attacken zeigte sich auch überzeugend in einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, die Lanadelumab erhielten.

Der größte Vorteil einer Lanadelumab-Therapie zeigte sich jedoch für die Endpunkte Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken sowie HAE-Attackenfreiheit. Aufgrund der Unvorhersehbarkeit von akuten HAE-Attacken in Bezug auf Häufigkeit, Schweregrad sowie anatomischer Lokalisation und der daraus resultierenden Einschränkung der Lebensqualität bedeutet eine langfristige Attackenfreiheit für die Patienten einen immensen Vorteil.

Laryngeale Attacken können im schlimmsten Fall und bei nicht ausreichender Behandlung zum Tod der Patienten führen, was die Bedeutung einer langfristigen Freiheit von lebensbedrohlichen und schmerzhaften Attacken, weiter verdeutlicht.

Da es sich bei HAE um eine chronische Erkrankung handelt, erzielt eine akute Therapie der Symptome nur einen kurzfristigen Effekt für die Patienten. Die Sorge vor unvorhersehbaren erneuten Attacken, die mit starken Schmerzen, allgemeinem Unwohlsein und Entstellungen einhergehen können, bleibt jedoch bestehen. Besonders Patienten mit häufigen HAE-Attacken, aber auch Patienten, die psychische Probleme aufgrund der Unvorhersehbarkeit von HAE-Attacken haben, profitieren sehr stark von einer effizienten und sicheren Langzeitprophylaxe, die akute Attacken verhindert.

Aufgrund der in der HELP-Studie erzielten Ergebnisse zu den Endpunkten Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken sowie HAE-Attackenfreiheit, unterstützt durch die Ergebnisse zur Anzahl von HAE-Attacken und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des positiven Nebenwirkungsprofils lässt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Lanadelumab gegenüber einer Placebo-Therapie nachweisen.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das vorliegende Dossier dient der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lanadelumab (Takhzyro®) für Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE.

Lanadelumab wurde am 09. Oktober 2015 durch die Europäische Kommission zu einem OD als Prophylaxe von HAE erklärt. Der OD-Status wurde am 26. Oktober 2018 durch das COMP bestätigt (1). Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Lanadelumab (Takhzyro®) bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Lanadelumab in der genannten Indikation ist im Vergleich zur Kontrolltherapie der pivotalen HELP-Zulassungsstudie (DX-2903-03) gemäß § 35a SGB V zu bewerten.

### **Patientenpopulation**

Lanadelumab (Takhzyro®) wird angewendet bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE.

Die Zielpopulation von Lanadelumab in der pivotalen HELP-Studie sind Frauen und Männer mit einer diagnostizierten HAE-Typ I- oder Typ II-Erkrankung, die zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 12 Jahre alt sind. Um in die HELP-Studie eingeschlossen zu werden, muss während der vierwöchigen Run-in Periode mindestens eine HAE-Attacke auftreten.

Die Studienergebnisse sind auf andere Patienten außerhalb der Studie übertragbar, da die Teilnehmer der HELP-Studie ein breites Spektrum, wie z. B. bezüglich der Altersstruktur und Herkunft, abdecken.

### **Intervention**

Die Randomisierung der Patienten erfolgte doppel-verblindet in einem Verhältnis von 2:1 in den Interventionsarm und den Kontrollarm (Placebo). Es folgte eine 1:1:1 Randomisierung innerhalb des Interventionsarms.

Interventionsarme:

- 300 mg Lanadelumab q2wks
- 300 mg Lanadelumab q4wks
- 150 mg Lanadelumab q4wks

Die Dosierung 300 mg Lanadelumab alle zwei und vier Wochen entsprechen den Vorgaben der Fachinformation von Lanadelumab (Takhzyro®). Jeder Teilnehmer der Studie erhielt 13 Dosierungen von Lanadelumab oder Placebo während der 26-wöchigen Behandlungsphase. Die Erscheinung des Placebos war nicht von Lanadelumab zu unterscheiden. Alle Patienten wurden im gleichen zeitlichen Abstand mit zwei subkutanen Injektionen behandelt, um eine Verblindung zu gewährleisten.

Akute Attacken der Studienteilnehmer konnten sowohl im Kontrollarm als auch in den Interventionsarmen mit einer angemessenen Akuttherapie nach Maßgabe des Prüfarztes behandelt werden.

Nach Beendigung der Behandlungsphase stand es den Patienten offen an einer Open-Label Verlängerungsstudie (HELP-Extension) teilzunehmen. Andernfalls wurden die Patienten für weitere acht Wochen weiterverfolgt.

### **Vergleichstherapie**

Aufgrund des OD-Status müssen Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V nicht erbracht werden.



Die Vergleichstherapie zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens ergibt sich demnach auf Grundlage der Zulassungsstudie. In der HELP-Zulassungsstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab im Vergleich zu einem Placebo-Arm untersucht.

### **Endpunkte**

Für die Nutzenbewertung wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erfasst. Der Endpunkt Mortalität wurde im Rahmen der HELP-Studie nicht erhoben.

Der Endpunkt Morbidität beinhaltet die Anzahl und die Reduktion der HAE-Attacken, den Zeitraum bis zur ersten HAE-Attacke sowie die HAE-Attackenfreiheit. Zudem wurde der allgemeine Gesundheitszustand anhand einer EQ-5D VAS bestimmt. Die Lebensqualität wurde anhand des AE-QoL ermittelt und Nebenwirkungen werden als Auftreten von UE nach Häufigkeit und Schwere dargestellt.

### **Studientypen**

Bei der HELP-Studie handelt es sich um eine 26-wöchige RCT.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

Tabelle 4-3: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Population</b>	Lanadelumab wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE angewendet	Patienten ohne HAE; Patienten mit HAE, die nicht für eine routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE indiziert sind. Patienten unter 12 Jahren	gemäß Fachinformation
<b>Intervention</b>	Lanadelumab (300 mg q2wks, 300 mg q4wks)	andere Intervention oder abweichende Dosierung	gemäß Fachinformation
<b>Vergleichstherapie</b>	nicht zutreffend	nicht zutreffend	gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei ODs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie
<b>Endpunkte</b>	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO, Sicherheit zur Schadensabwägung

<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Begründung</b>
<b>Studientyp</b>	RCT	keine RCT	bei Arzneimitteln mit einem OD-Status basiert die Nutzenbewertung ausschließlich auf der Zulassungsstudie, bei der es sich in diesem Fall um eine RCT handelt
<b>Studiendauer</b>	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen
<b>Publikationstyp</b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

### **Bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien (RCT) mit Lanadelumab**

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 05.11.2018). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter (10) verwendet. In MEDLINE wurde zudem der Cochrane Filter für RCT (11) zu diesem Zweck eingesetzt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

### **Suche in Studienregistern nach Studien mit Lanadelumab (RCT)**

Für die Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>), EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>), WHO ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden relevanten Studien durchsucht.

Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

#### **Bibliographische Literaturrecherche**

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel oder Zusammenfassung eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Da alle Publikationen aufgrund des Titels oder der Zusammenfassung ausgeschlossen werden konnten, war eine anschließende Durchsicht der Originalliteratur nicht notwendig. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1) eingeschlossen.

#### **Suche in Studienregistern**

Die aus der Registersuche zusammengestellten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet und auf ihre Relevanz hin überprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1) eingeschlossen.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.



Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung der eingeschlossenen Studie erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

### **Verzerrungspotential auf Studienebene**

In die Bestimmung des Verzerrungspotentials flossen die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und behandelten Personen ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im statistischen Analyseplan, Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht abgeglichen. Zudem wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und der Methodik sowie die Studiendurchführung wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

### **Verzerrungspotential auf Endpunktebene**

Auf Endpunktebene wurden u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zum Umsetzen des ITT-Prinzips, zur Prüfung auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Die dargestellten Daten wurden hinsichtlich ihrer Konsistenz, der Plausibilität der getätigten Aussagen und der Angemessenheit der statistischen Verfahren geprüft. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

### Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wurde die Evidenz, für jeden vordefinierten Endpunkt mit Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (12) ableiten zu können (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta-Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte		
deutlich	mäßig	nein				
<b>qualitative Ergebnis- sicherheit</b>	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-
Quelle: IQWiG-Methodenpapier Version 5.0 (12).						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Informationen der eingeschlossenen RCT-Studie wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 (13) in Anhang 4-E beschrieben. Hier wurden Angaben zum Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl an Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht.

Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Intervention sowie die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 4-11 Tabelle 4-12 Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 dargestellt.

---

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4*

Als Grundlage für die Nutzenbewertung wird die HELP-Zulassungsstudie herangezogen.

#### **Patientencharakteristika**

In der HELP-Studie werden unter anderem folgende Patientencharakteristika dargestellt (Tabelle 4-13):

- Alter zum Zeitpunkt der Einwilligung in die Studie
- Geschlecht
- Abstammung
- Gewicht
- Größe
- Body-Mass-Index (BMI)
- geografische Verteilung der Studienteilnehmer

Um das Krankheitsbild der Studienteilnehmer detaillierter darzustellen, werden in Tabelle 4-14 die folgenden Charakteristika dargestellt:

- Alter beim Eintreten der Symptome
- HAE-Typ
- laryngeale Attacken
- primäre Stelle der Attacke (kombiniert)
- Anzahl an Attacken im letzten Jahr
- Attackenrate in der Run-in Periode
- Kategorie der Attackenrate in der Run-in Periode
- vorherige prophylaktische Therapie (Kategorie)

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Nutzenbewertung wurden die im Folgenden dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen berücksichtigt. Endpunkte zur Mortalität wurden im Rahmen der HELP-Studie nicht erhoben.

#### ***1. Morbidität***

Die Erfassung der Morbidität erfolgte in der HELP-Studie anhand folgender Endpunkte:

- Anzahl an HAE-Attacken
  - Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase
  - Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine akute Therapie erfordern
  - Anzahl an moderaten bis schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase
  - Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahmehaufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren
  - Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase

- Zeit bis zum Auftreten von Attacken
  - Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0
  - Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70
- Reduktion von HAE-Attacken
  - Erreichen einer  $\geq 50$  % Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ab der Run-in Periode
  - Erreichen einer  $\geq 90$  % Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ab der Run-in Periode
- HAE-Attackenfreiheit
  - Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase
- Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
  - Veränderung der EQ-5D VAS während der Behandlungsphase

Die ersten vier Endpunkte (Anzahl von HAE-Attacken, Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken, HAE-Attackenfreiheit) werden in der folgenden Beschreibung zusammengefasst, da sich alle Endpunkte auf das Auftreten von HAE-Attacken beziehen.

#### *HAE-Attacken*

##### Operationalisierung:

Patienten-beobachtete HAE-Attacken wurden stets von einem Prüfarzt bestätigt und in Übereinstimmung mit der „HAE Attack Assessment and Reporting Procedure“ (HAARP) (14) bewertet. Anhand dieses im Studienprotokoll festgelegten Bewertungs- und Berichtsstandards ist eine einheitliche Definition einer HAE-Attacke gegeben. Zudem kann anhand der HAARP-Kriterien gewährleistet werden, dass es sich bei Patienten-bewerteten Ereignissen tatsächlich um HAE-Attacken handelt. Um als HAE-Attacke bestätigt werden zu können, müssen laut HAARP Symptome oder Anzeichen, die auf eine HAE-Attacke hinweisen an mindestens einer dieser Stellen auftreten:

- peripheres Angioödem
- abdominales Angioödem
- laryngeales Angioödem

Auch bei Vorhandensein von Symptomen kann der Prüfarzt entscheiden, dass es sich bei einem Ereignis nicht um eine HAE-Attacke handelt, falls Symptome auftreten, die dieser Diagnose stark widersprechen. Dies kann zum Beispiel das Auftreten von zu HAE-Attacken widersprüchlichen Symptomen (z. B. Urtikaria) oder ein ungewöhnliches langes Anhalten der Attacke (z. B. länger als sieben Tage) sein. Auch das Vorhandensein einer alternativen Ätiologie des Ereignisses (z. B. abdominale Symptome, die auf einen Ausbruch einer viralen Gastroenteritis im Haushalt des Studienteilnehmers zurückzuführen sind), kann dazu führen, dass trotz oben genannter Symptome die Diagnose einer HAE-Attacke nicht bestätigt wird (15).

Das medizinische Personal wurde vor der Screening-Phase in Bezug auf die Anwendung der HAARP-Kriterien geschult. Während der Screening-Phase wurden auch die Teilnehmer der HELP-Studie sowie Betreuungspersonen von Minderjährigen in der Identifikation von HAE-Symptomen sowie über die Anforderungen der Berichterstattung von Attacken geschult. Dabei wurden stets folgende Punkte von den Studienteilnehmern an das medizinische Personal übermittelt (15):

- Beginn der HAE-Attacke
- Symptome der HAE-Attacke (inklusive der Lokalisation)
- Einfluss der HAE-Attacke auf den Alltag
- Notwendigkeit einer Hospitalisierung und/oder Aufnahme in der Notaufnahme
- eingenommene Medikamente
- Zeitpunkt, an dem die Attacke überwunden war

Zudem wurde vom medizinischen Personal die Schwere der Attacke festgehalten (15):

- milde Attacke: vorübergehende oder milde Unannehmlichkeiten
- moderate Attacke: milde oder moderate Einschränkungen der Aktivität, teilweise wird Unterstützung benötigt
- schwere Attacke: merkbare Einschränkungen der Aktivität, Unterstützung wird benötigt

Damit kurz hintereinander auftretende HAE-Attacken als zwei unterschiedliche Attacken gezählt werden, müssen 24 Stunden zwischen den HAE-Symptomen liegen. HAE-Attacken mussten im Rahmen der HELP-Studie innerhalb von 72 Stunden an das Studienzentrum gemeldet werden. HAE-Attacken werden während der gesamten HELP-Studie auch zusätzlich als UE aufgeführt (15).

HAE-Attacken wurden während des gesamten Screening-Zeitraums, der Run-in Periode und des gesamten Behandlungszeitraums aufgezeichnet. Während des Behandlungszeitraums wurden die HAE-Attacken an Tag 0, 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140, 154, 168 und 182 dokumentiert. Zusätzlich wurden die Teilnehmer oder deren Betreuungspersonen zwischen den Studienbesuchen oder sieben Tage nach dem letzten Besuch kontaktiert, um abzufragen ob in der Zwischenzeit HAE-Attacken stattgefunden haben, die noch nicht gemeldet wurden.

#### Reduktion der HAE-Attacken:

Für die Berechnung der prozentualen Reduktion der HAE-Attacken wurden die Attacken während der Behandlungsphase von den Attacken in der Run-in Periode subtrahiert. Dividiert durch die Attacken in der Run-in Periode und multipliziert mit 100 ergibt sich die prozentuale Reduktion. Patienten können in mehreren Gruppen ( $\geq 50\%$ ,  $\geq 90\%$  Reduktion der HAE-Attackenrate) auftauchen.

#### Attackenfreiheit:

Der Anteil an Patienten, die keine HAE-Attacke erleben, kann anhand der Daten der ersten Attacke nach Tag 0 (Abschnitt 4.3.1.3.2.2) quantifiziert werden. Patienten, die keine Attacke bis Tag 182 haben, gelten als attackenfrei.

#### Patientenrelevanz:

Für Lanadelumab hat am 24.01.2018 ein Beratungsgespräch nach §8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-279) (16). Dabei wurden HAE-Attacken, deren Dauer sowie eine Hospitalisierung aufgrund der Attacke per se als patientenrelevante Endpunkte bestätigt. In der HELP-Studie wurde zudem dokumentiert, ob eine Reduzierung der Attackenrate und eine längere Zeit bis zum Auftreten von Attacken unter einer Therapie mit Lanadelumab stattfinden. Möglicherweise kann die Attackenfreiheit zudem laut Aussage des G-BA im Kontext einer Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab als patientenrelevant erachtet werden (16). Die Patientenrelevanz ist vor allem durch die deutliche Beeinträchtigung des Alltags der Patienten gegeben. Die HAE-Attacken können sehr schmerzhaft und im schlimmsten Fall lebensbedrohlich sein und psychische Probleme auslösen. Eine Reduzierung der Symptomatik und somit die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (17).

Patienten-beobachtete HAE-Attacken mussten im Rahmen der HELP-Studie von einem Prüfarzt bestätigt werden, was zu einer objektiven Beurteilung führt. Zusätzlich wurden das medizinische Personal und die Patienten geschult, HAE-Attacken mittels des HAARP zu erkennen und die Informationen bezüglich der HAE-Attacken einheitlich zu übermitteln. Dasselbe gilt für die Einordnung, ob bei einer Attacke eine akute Behandlung nötig ist und ob es sich um eine schwere oder moderate Attacke handelt. Dies führt zu einer objektiven Bewertung von HAE-Attacken und deren Schweregrad.



### *Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

#### Operationalisierung:

Der allgemeine Gesundheitszustand der Studienteilnehmer wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Messinstruments European Quality of Life-5 Dimensions-5 Level Version (EQ-5D-5L) erhoben. EQ-5D-5L ist ein standardisiertes Patient Reported Outcome (PRO)-Instrument, das den allgemeinen Gesundheitszustand von Patienten anhand deskriptiver Fragen aus fünf Kategorien (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst-/Niedergeschlagenheit) und einer EQ-5D VAS beurteilt. Diese Beurteilung ist unabhängig von der Erkrankung.

Von den in der HELP-Studie erfassten Teilen des EQ-5D-5L ist nur die EQ-5D VAS als patientenrelevant anzusehen. Diese erfasst die Selbsteinschätzung der Gesundheit des Patienten auf einer 20 cm visuellen Analogskala. Die Endpunkte sind der „denkbar beste Gesundheitszustand“ (100 auf der Skala) und der „denkbar schlechteste Gesundheitszustand“ (0 auf der Skala). Die Patienten markieren eine Stelle in der Skala und notieren die markierte Nummer in einem Kästchen. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands.

Der EQ-5D VAS wurde von den Teilnehmern der HELP-Studie an Tag 0, Tag 98±3 und 182±3 ausgefüllt. Für Patienten, die im Anschluss nicht an der Open-Label Verlängerungsstudie (HELP-Extension) teilgenommen haben, wurde an Tag 238±3 wieder die EQ-5D VAS erhoben.

#### Patientenrelevanz:

Für Lanadelumab hat am 24.01.2018 ein Beratungsgespräch nach §8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-279) (16). Dort wurde die visuelle Analogskala EQ-5D VAS als patientenrelevant im Rahmen der Morbidität eingestuft.

Da der EQ-5D VAS an mehreren Zeitpunkten während der Behandlung von den Patienten ausgefüllt wurde, kann die VAS verwendet werden, um eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands zu quantifizieren. Eine Reduzierung der Symptomatik und somit die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (17).

Validierung:

Der EQ-5D-5L wurde 2005 durch die EuroQoL-Gruppe aus dem European Quality of Life-5 Dimensions-3 Level Version (EQ-5D-3L) Fragebogen weiterentwickelt (18). Der EQ-5D VAS ist ein validiertes, krankheitsübergreifendes und häufig verwendetes Prüfinstrument zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands aus Patientensicht (18, 19). Die minimale klassische Relevanzschwelle (Minimal Clinically Important Difference, MCID) für den VAS-Score beträgt 0,05 bis 0,08 (20-22). Die Rücklaufquote in der HELP-Studie lag bei allen Studienarmen und zu allen Zeitpunkten über 90 % (8), weshalb von einer hohen Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt ausgegangen werden kann. Der EQ-5D-5L und die VAS steht in viele verschiedenen Sprachen zur Verfügung, damit sichergestellt ist, dass die Fragen für die Patienten verständlich sind (23).

**2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der HELP-Studie anhand des AE-QoL-Fragebogens.

Operationalisierung:

Der AE-QoL-Fragebogen ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument, um symptom-spezifische Einschränkungen der Lebensqualität von erwachsenen Patienten mit wiederkehrenden Angioödemen zu beurteilen (24). Der Fragebogen stand den Studienteilnehmern in der jeweiligen Landessprache zur Verfügung (25). Der Fragebogen kann von den Patienten innerhalb kürzester Zeit (< fünf Minuten) zu Hause ausgefüllt werden und beurteilt jeweils die gesundheitsbezogene Lebensqualität der letzten vier Wochen. Die Antworten für alle 17 Fragen (Tabelle 4-5) sind als 5-Punkte-Likert-Skala gestaltet, mit den Antwortmöglichkeiten 1 (nie), 2 (selten), 3 (gelegentlich), 4 (oft) und 5 (sehr oft). Es wird ein Gesamtscore und vier Einzelscores für die Domänen Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung berechnet.

Tabelle 4-5: Domänen und Items des AE-QoL

Domäne	Item-Nummer	Item
<b>Funktion</b>	1	Einschränkungen der Arbeit
	2	Einschränkungen der körperlichen Betätigung
	3	Einschränkungen der Freizeit
	4	Einschränkungen der sozialen Beziehungen
	5	Einschränkungen bei der Ernährung
<b>Fatigue/Stimmung</b>	6	Haben Sie Schwierigkeiten einzuschlafen?
	7	Wachen Sie nachts auf?
	8	Sind Sie tagsüber müde, da Sie nachts nicht richtig schlafen?
	9	Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren?
	10	Fühlen Sie sich niedergeschlagen?

Domäne	Item-Nummer	Item
<b>Ernährung</b>	11	Müssen Sie sich bei der Auswahl an Speisen und Getränken einschränken?
<b>Angst/Scham</b>	12	Belasten Sie die Schwellungen, die durch die Erkrankung auf Ihrem Körper erscheinen?
	13	Haben Sie Angst, es könnte plötzlich eine Schwellung auftreten?
	14	Haben Sie Angst, die Häufigkeit der Schwellungen könnte zunehmen?
	15	Schämen Sie sich aufgrund der wiederkehrenden Schwellungen öffentliche Orte aufzusuchen?
	16	Machen Sie die wiederkehrenden Schwellungen verlegen oder befangen?
	17	Haben Sie Angst, die Behandlung der wiederkehrenden Schwellungen könnte langfristig negative Auswirkungen für Sie haben?
Quelle: Weller et al. 2012 (24). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der Gesamtscore des AE-QoL setzt sich aus dem Mittelwert aller Items und die Einzelscores aus den Mittelwerten der Items der jeweiligen Domäne zusammen. Die Gesamtscores und Einzelscores der jeweiligen Domänen werden schließlich in Prozente umgerechnet (0-100 %). Höhere Werte weisen auf eine größere Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Erkrankung hin. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich durch eine Verringerung des AE-QoL. Die Einzelscores wurden nicht berechnet, wenn mehr als ein Item in einer Domäne fehlt und der Gesamtscore wurde nicht berechnet, wenn mehr als 25 % der Items (> 4 Items) fehlen (24).

Die MCID beschreibt Veränderungen eines Scores im Rahmen einer Intervention, wobei das Ausmaß der Veränderung bedeutungsvoll für den Patienten ist. Die MCID des AE-QoL-Gesamtscores wurde anhand von 278 Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem ermittelt und beträgt sechs Punkte (26).

Der Fragebogen wurde in der HELP-Studie an Tag 0, Tag 28±3, Tag 56±3, Tag 98±3, Tag 126±3, Tag 154±3 und 182±3 erhoben. Zudem wurde der Fragebogen an Tag 238±3 erhoben, wenn Patienten nicht in die Open-Label Verlängerungsstudie (HELP-Extension) aufgenommen wurden. Das Erhebungsintervall von vier Wochen entspricht den Empfehlungen der Literatur. Dies ist begründet auf Erkenntnisse von anderen Instrumenten zur Erhebung der Lebensqualität wie dem Short-Form (SF)-36 (24).

#### Patientenrelevanz:

Für Lanadelumab hat am 24.01.2018 ein Beratungsgespräch nach §8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-279) (16). Dort wurde der AE-QoL als patientenrelevant eingestuft.

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dient der Bestimmung und Überwachung der Krankheitslast (27). Der AE-QoL bewertet den Einfluss der Krankheit auf verschiedene Aspekte des Lebens der Patienten, anstatt nur die Symptome der Patienten zu beurteilen. Im Vergleich zu allgemeinen Instrumenten wie dem SF-36, bei dem keine Spezifität für bestimmte Erkrankungen vorhanden ist, ist die Patientenrelevanz von krankheitsspezifischen Fragebögen deutlich höher (24). Da der AE-QoL an mehreren Zeitpunkten während der Behandlung von den Patienten ausgefüllt wurde, kann der AE-QoL verwendet werden, um eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu bewerten. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (17).

#### Validierung:

Die Entwicklung und Validierung erfolgte bei 120 Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem, einschließlich Patienten mit HAE. Der AE-QoL wurde in der Patientenkohorte validiert und auf Zuverlässigkeit sowie Einflussfaktoren hin überprüft (24). Zudem wurde eine MCID bestimmt (26).

Der Fragebogen stand den Studienteilnehmern in der jeweiligen Landessprache zur Verfügung (25). In einigen randomisierten Studien von Bradykinin-vermittelten und Mastzell-vermittelten Angioödemem (28-32) sowie in der klinischen Praxis wurde und wird der AE-QoL bereits verwendet. Zudem empfiehlt die EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO Leitlinie den AE-QoL, um die Einschränkungen der Lebenserwartung zu erheben und die Krankheitsaktivität zu überwachen (33). Der AE-QoL ist nur für Erwachsene validiert (24). Die Validität des Fragebogens für Patienten unter 18 Jahren ist bestmöglich gewährleistet, da Betreuungspersonen die jungen Studienteilnehmer bei der Beantwortung des Fragebogens unterstützen. Insgesamt sind zudem nur 10 von 125 (8 %) Studienteilnehmern der HELP-Studie jünger als 18 Jahre (6), weshalb die Verzerrung der Ergebnisse als gering eingeschätzt wird.

Die Rücklaufquote in der HELP-Studie lag bei allen Studienarmen und zu allen Zeitpunkten bei durchschnittlich 77,6 % (8), was eine ausreichende Aussagesicherheit der Ergebnisse gewährleistet.

### 3. Nebenwirkungen

Die Erfassung von Nebenwirkungen erfolgte in der HELP-Studie anhand folgender Endpunkte:

- UE
- SUE
- moderate oder schwere UE
- UE, die zum Abbruch führen
- UE, die zum Tod führen
- Prüfarzt-bestätigten UE von besonderem Interesse

#### Operationalisierung:

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wurde die Gesamtrate aller oben aufgeführten UE sowie die UE klassifiziert nach SOC und PT dargestellt. Bei der Detaildarstellung jeglicher UE wurden ausschließlich die häufigsten (>5%) UE dargestellt.

Die UE wurden zu jedem Untersuchungstermin vom Prüfarzt dokumentiert. Die Dokumentation erfolgte nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 20.0) klassifizierten PT. Zusätzlich wurde die Dauer des Auftretens, die Häufigkeit, der Ausgang, der Schweregrad und die Abhängigkeit des UE vom Studienmedikament festgehalten. Es wurde außerdem vermerkt, ob es sich um ein SUE handelt, welche therapeutischen Maßnahmen ergriffen wurden sowie der Ausgang der Maßnahmen.

Der Schweregrad der UE wurde anhand folgender Kriterien beurteilt:

- mild: im Allgemeinen vorübergehend, bedarf keiner speziellen Behandlung und gewöhnlich keine Einschränkung der täglichen Aktivität
- moderat: gewöhnlich tritt eine Verbesserung durch einfache therapeutische Maßnahmen ein; beeinträchtigt die tägliche Aktivität
- schwer: bedarf intensiver therapeutischer Maßnahmen und verhindert die Ausführung der täglichen Aktivität; mögliche Notwendigkeit von Hospitalisierung

UE sind alle Ereignisse, die mit Beginn der Therapie oder nach Therapiebeginn eintreten oder solche, die schon vor der Therapie eingesetzt haben, sich unter der Therapie jedoch verschlechtern.

SUE sind Ereignisse, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder sich in einer angeborenen Fehlbildung (kongenitale Anomalie) bzw. einem Geburtsfehler äußern.

Als UE von besonderem Interesse sind im Protokoll Überempfindlichkeiten, Hyperkoagulationen und Blutungen definiert.

Es wurden separate Analysen durchgeführt bei denen HAE-Attacken nicht als Nebenwirkungen gezählt werden, weshalb eine Verzerrung durch die Erfassung von HAE-Symptomen als Nebenwirkungen ausgeschlossen ist.

#### Patientenrelevanz:

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung. Zudem ist das Auftreten von UE und SUE per se als patientenrelevant anzusehen. Für Lanadelumab hat am 24.01.2018 ein Beratungsgespräch nach §8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-279) (16). Dort wurden Nebenwirkungen als patientenrelevant eingestuft.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden.

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

---

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um eine Robustheit der Ergebnisse aus der primären Analyse zu bewerten.

In der pivotalen HELP-Studie sind für den primären Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase folgende Sensitivitätsanalysen relevant:

##### **Anzahl an Patienten-berichteten HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182)**

Mit dieser Analyse wird überprüft, ob die im Studienprotokoll definierte HAARP-Prozedur zur Erhebung von HAE-Attacken zuverlässig alle HAE-Attacken einschließt und ob die Schulung der Patienten, die HAE-Attacken richtig zu erkennen erfolgreich war.

##### **Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182), unter Verwendung einer Tipping-Point-Analyse**

Mithilfe der Tipping-Point-Analyse wird der potentielle Einfluss fehlender Daten auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse des primären Endpunkts untersucht. Hierfür wurden für sämtliche Patienten, die die Behandlungsphase nicht abgeschlossen hatten, die Daten zu HAE-Attacken für den fehlenden Teil der Beobachtungszeit imputiert.

Es wurde die Annahme getroffen, dass die Attackenrate innerhalb der einzelnen Studienteilnehmer gleichbleibend ist. Nachfolgend wird eine hypothetische Annahme über die Anzahl von Attacken getroffen, die bei den Studienteilnehmern nach dem Abbruch der Studie auftreten müssten, um die Ergebnisse der primären Analyse umzukehren (d. h. einen nicht signifikanten p-Wert im Vergleich zu Placebo zu erreichen). Die Annahme, dass die Schlussfolgerung umgekehrt wird, wird als Wendepunkt bezeichnet. Sobald der Wendepunkt identifiziert ist, kann die klinische Plausibilität der Annahme beurteilt werden. Die Tipping-Point-Analyse verwendet das gleiche Modell, wie für den primären Endpunkt beschrieben, einschließlich der Annahme von Personen die vorzeitig ihre Behandlung abbrechen. Die Ergebnisse werden als Attackenraten zusammengefasst und mit 95 %-KI und p-Werte angegeben.



#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Für sämtliche präspezifizierten Subgruppen (Tabelle 4-6) wurden Interaktionstests durchgeführt, um zu überprüfen, ob spezifische Patientencharakteristika als Effektmodifikatoren für den Therapieeffekt wirken. Bei einem p-Wert unter 0,05 kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion). A priori waren Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt geplant. Im Rahmen der Dossier-Erstellung wurden zusätzlich Interaktionstests für sämtliche patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt.

Die in der Verfo geforderten Subgruppenanalysen zu Geschlecht, Alter und Zentrums- und Ländereffekte (hier: geografische Region) wurden durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere bzw. –stadium konnte nicht durchgeführt werden, da es aufgrund der Heterogenität der Symptomatik keine klassische Einteilung der HAE-Erkrankung in Schweregrade gibt. Zudem wurden alle Subgruppenanalysen mit den entsprechend definierten Trennpunkten dargestellt, die im Studienprotokoll prä-spezifiziert waren. Eine Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn gemäß IQWiG-Methodenpapier 5.0 eine Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind (12).

Für folgende patientenrelevanten Endpunkte wurden Interaktionstests durchgeführt:

- Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase
- Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine akute Therapie erfordern
- Anzahl an moderaten bis schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase
- Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren
- Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen Attacken während der Behandlungsphase
- Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke an Tag 0
- Zeit bis zu ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70
- Erreichen einer  $\geq 50$ -prozentigen Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ab der Run-in Periode
- Erreichen einer  $\geq 90$ -prozentigen Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ab der Run-in Periode
- Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase
- Mittelwertdifferenz des EQ-5D VAS
- AE-QoL - Mittelwertdifferenzen
- AE-QoL - Responderanalysen
- UE

- SUE
- moderate oder schwere UE
- UE, die zum Abbruch führen
- UE, die zum Tod führen
- Prüfarzt-bestätigte UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-6: Subgruppenanalyse der HELP-Studie

Patientencharakteristika	Subgruppenanalyse
Alter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 18 Jahre</li> <li>• 18 Jahre bis &lt; 40 Jahre</li> <li>• 40 Jahre bis &lt; 65 Jahre</li> <li>• <math>\geq</math> 65 Jahre</li> </ul>
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• männlich</li> <li>• weiblich</li> </ul>
Abstammung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• weiß</li> <li>• andere</li> </ul>
Gewicht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 50 kg</li> <li>• 50 kg bis &lt; 75 kg</li> <li>• 75 kg bis &lt; 100 kg</li> <li>• <math>\geq</math> 100 kg</li> </ul>
BMI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 18,5 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• 18,5 kg/m<sup>2</sup> bis &lt; 25 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• 25 kg/m<sup>2</sup> bis &lt; 30 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
HAE-Attackenrate während der Run-in Periode [Attacken/4 Wochen]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 bis &lt; 2</li> <li>• 2 bis &lt; 3</li> <li>• <math>\geq</math> 3</li> </ul>
HAE-Typ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Typ I</li> <li>• Typ II</li> <li>• nicht spezifiziert</li> </ul>
geografische Region	<ul style="list-style-type: none"> <li>• USA</li> <li>• Kanada</li> <li>• Jordanien</li> <li>• Europa</li> </ul>
Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)</li> <li>• orale Therapie</li> <li>• C1-INH und orale Therapie</li> <li>• keine Langzeitprophylaxe</li> </ul>

Patientencharakteristika	Subgruppenanalyse
Historie von laryngealen HAE-Attacken	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ja</li> <li>• nein</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert	

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.<sup>(34-37)</sup> Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
DX-2930-02 <sup>a</sup>	nein	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsphase:</u> 14 Tage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lanadelumab (zweimalig 30 mg)</li> <li>• Lanadelumab (zweimalig 100 mg)</li> <li>• Lanadelumab (zweimalig 300 mg)</li> <li>• Lanadelumab (zweimalig 400 mg)</li> </ul>
HELP (DX-2930-03)	ja	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsphase:</u> 26 Wochen <u>Follow-up Phase:</u> 8 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lanadelumab (300 mg q2wks)</li> <li>• Lanadelumab (300 mg q4wks)</li> <li>• Lanadelumab (150 mg q4wks)</li> <li>• Placebo</li> </ul>
<p>a: Die Studie DX-2930-02 (Phase-1b-Studie) wurde aufgrund der Studiendauer von nur 14 Tagen ausgeschlossen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Informationen: 21.01.2019

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
DX-2930-02	Ausschluss aufgrund der zu kurzen Studiendauer von 14 Tagen.

**4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*



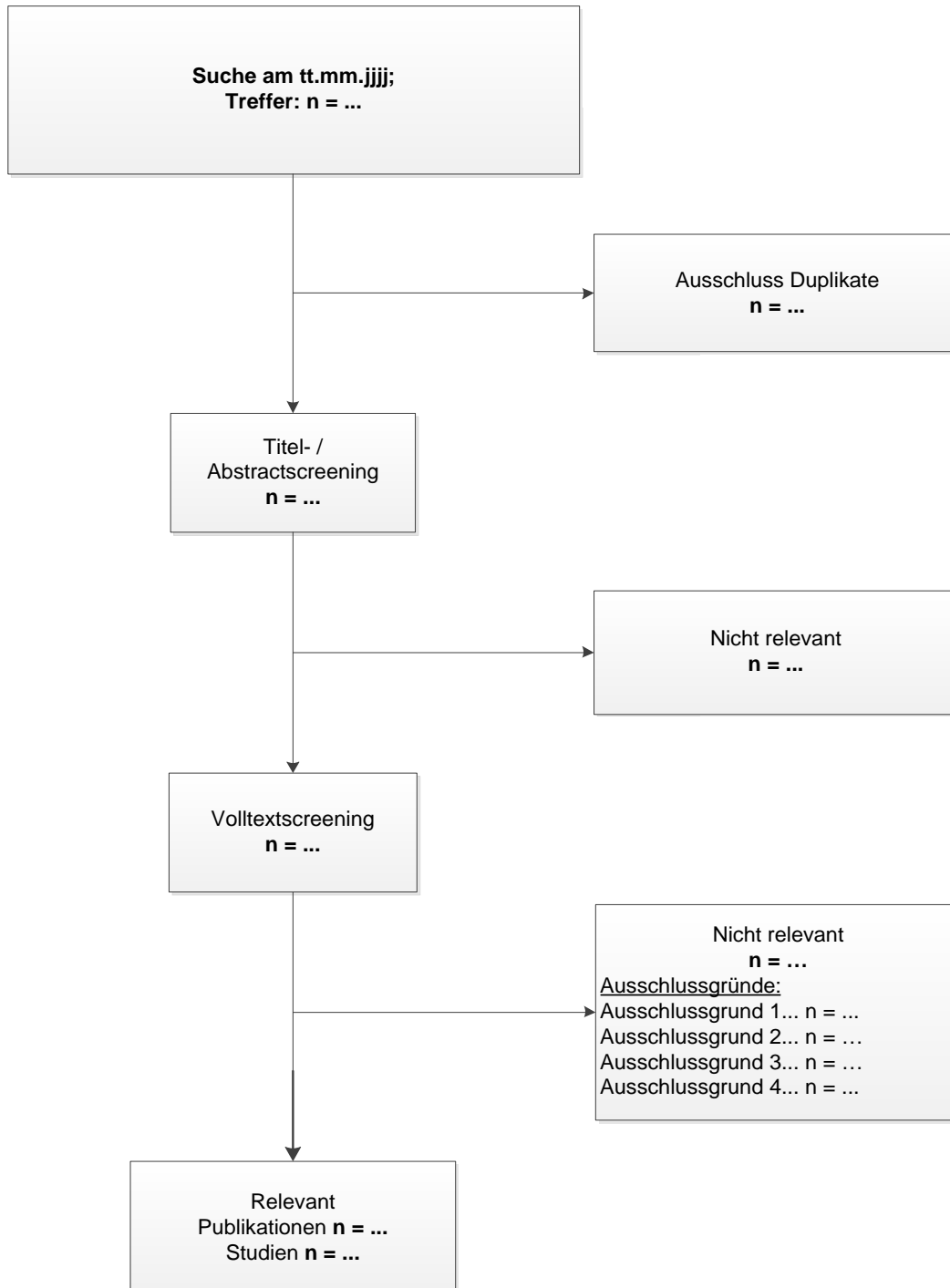


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

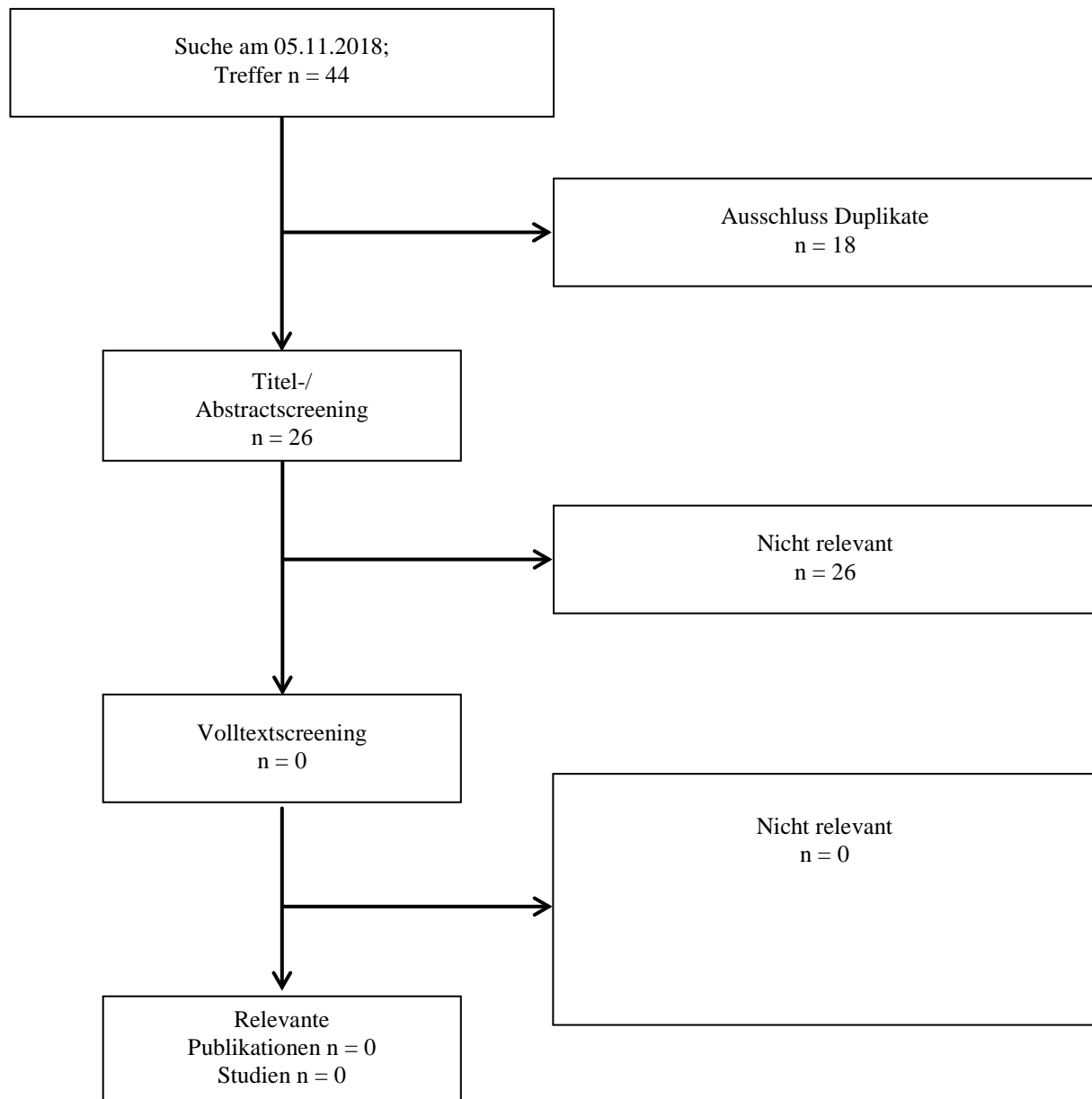


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 05.11.2018 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 44 Treffer, wobei 18 Duplikate enthalten waren, sodass nach Duplikateliminierung 26 Treffer verblieben. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid<sup>®</sup> durchgeführt und die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Nach Sichtung von Titel und Abstrakt der 26 Treffer unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2, wurden null Treffer als relevant eingestuft. Eine Volltextsuchung war deshalb nicht notwendig.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
HELP	ClinicalTrials.gov: (38) EU Clinical Trials Register: (39) WHO ICTRP: (40, 41) PharmNet.Bund (42)	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 21.01.2019

**4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
HELP	ja	ja	nein	ja (6)	ja ClinicalTrials.gov: (38) EU Clinical Trials Register: (39) WHO ICTRP: (40, 41) PharmNet.Bund (42)	ja (43)
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird die zulassungsrelevante HELP-Studie herangezogen. Bei der HELP-Studie handelt es sich um eine 26-wöchige, Phase-III-Studie.

Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patienten über 12 Jahre mit HAE-Typ I und II. Die Charakterisierung der Intervention (Tabelle 4-12) und der Studienpopulation (Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14) wird nachfolgend dargestellt.

Die in den folgenden Tabellen dargestellten Angaben zu Charakterisierungen der HELP-Studie wurden dem Studienprotokoll (15) und Studienbericht (6) entnommen.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HELP	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase-III	<p><u>Studienteilnehmer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen und Männer ab 12 Jahren</li> <li>• Typ I oder Typ II HAE</li> <li>• mindestens eine Prüfarzt-bestätigte Attacke innerhalb von 4 Wochen</li> </ul>	<p>126 Teilnehmer wurden randomisiert aber nur 125 Teilnehmer erhielten mindestens eine Dosis der Studienbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lanadelumab 300 mg q2wks (n = 27)</li> <li>• Lanadelumab 300 mg q4wks (n = 29)</li> <li>• Lanadelumab 150 mg q4wks (n = 28)</li> <li>• Placebo (n = 41)</li> </ul>	<p>Washout (im Falle von vorheriger Langzeitprophylaxe): 2 Wochen</p> <p>Run-in Periode: 4 bis 8 Wochen</p> <p>Behandlung: 26 Wochen</p> <p>Follow-up (wenn kein Rollover in HELP-Extension stattfindet): 8 Wochen</p>	<p>41 Studienzentren in sechs Ländern (USA, Vereinigtes Königreich, Italien, Deutschland, Kanada und Jordanien)</p> <p>Zeitraum: 03.03.2016 bis 13.04.2017</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken</li> </ul> <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl an HAE-Attacken</li> <li>○ Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken</li> <li>○ Reduktion von HAE-Attacken</li> <li>○ HAE-Attackenfreiheit</li> <li>○ allgemeiner Gesundheitszustand</li> </ul> </li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• UE</li> </ul>
<p>Quellen: Studienprotokoll (DX-2930-03) (15), Studienbericht (DX-2930-03) (6).                  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention Lanadelumab <sup>a</sup>	Kontrolle Placebo <sup>a</sup>
HELP	<u>Dosisgruppe 1:</u> Lanadelumab 300 mg q2wks + Behandlung von akuten HAE-Attacken	Placebo q2wks + Behandlung von akuten HAE-Attacken
	<u>Dosisgruppe 2:</u> Lanadelumab 300 mg q4wks und Placebo (um die Unterschiede zum zweiwöchigen Behandlungsarm auszugleichen) + Behandlung von akuten HAE-Attacken	
	<u>Dosisgruppe 3:</u> Lanadelumab 150 mg q4wks und Placebo (um die Unterschiede zu den anderen Behandlungsarmen auszugleichen) + Behandlung von akuten HAE-Attacken	
<p>a: Alle Patienten wurden im gleichen zeitlichen Abstand mit zwei subkutanen Injektionen behandelt, um eine Verblindung zu gewährleisten.</p> <p>Quellen: Studienprotokoll (DX-2930-03) (15), Studienbericht (DX-2930-03) (6).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD) <sup>a</sup>	Geschlecht w/m (%)	Abstammung n (%)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)	Größe (cm) Mittelwert (SD)	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD) <sup>b</sup>	geografische Verteilung n (%)
<b>HELP</b>								
Placebo	41	40,1 (16,75)	34/7 (82,9/17,1)	weiß: 39 (95,1) andere: 2 (4,9)	76,33 (22,669)	166,50 (11,518)	27,51 (7,737)	USA: 25 (61,0) Kanada: 3 (7,3) Europa: 12 (29,3) Jordanien: 1 (2,4)
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	40,3 (13,35)	15/12 (55,6/44,4)	weiß: 26 (96,3) andere: 1 (3,7)	90,55 (25,150)	170,41 (9,312)	31,04 (7,807)	USA: 18 (66,7) Kanada: 2 (7,4) Europa: 7 (25,9) Jordanien: 0 (0,0)
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	39,5 (12,85)	19/10 (65,5/34,5)	weiß: 23 (79,3) andere: 6 (20,7)	78,50 (16,575)	166,99 (8,655)	28,09 (5,158)	USA: 23 (79,3) Kanada: 1 (3,4) Europa: 4 (13,8) Jordanien: 1 (3,4)
Lanadelumab 150 mg q4wks	28	43,4 (14,91)	20/8 (71,4/28,6)	weiß: 25 (89,3) andere: 3 (10,7)	77,61 (15,638)	169,49 (8,568)	26,94 (4,666)	USA: 20 (71,4) Kanada: 1 (3,6) Europa: 6 (21,4) Jordanien: 1 (3,6)
<p>a: Das Alter bezieht sich auf den Zeitpunkt der Einwilligung in der Studie.  b: Der BMI wurde berechnet als [Gewicht (kg) / Größe (m)<sup>2</sup>].  Quelle: Studienbericht HELP-Studie (DX-2930-03): Tabelle 6 (6).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								



Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsgeschichte) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Gruppe	N	Alter beim Eintreten der Symptome [Jahre] Mittelwert (SD)	HAE- Typ n (%)	laryngeale Attacken n (%)	primäre Stelle der Attacke (kombiniert) <sup>a</sup> n (%)	Anzahl der Attacken im letzten Jahr Mittelwert (SD)	Attackenrate in der Run-in Periode (Angriffe/Monat) <sup>b</sup> Mittelwert (SD)	Kategorie der Attackenrate in der Run-in Periode (Angriffe/Monat) <sup>b</sup> n (%)	vorherige prophylaktische Therapie (Kategorie) n (%)
<b>HELP</b>									
Placebo	41	11,2 (8,21)	Typ I: 38 (92,7) Typ II: 3 (7,3)	Ja: 27 (65,9) Nein: 14 (34,1)	Laryngeal: 10 (24,4) Abdominal: 35 (85,4) Peripherie: 30 (73,2)	45,46 (43,441)	4,02 (3,265)	1 bis < 2: 12 (29,3) 2 bis < 3: 8 (19,5) ≥ 3: 21 (51,2)	C1-INH: 22 (53,7) orale Therapie <sup>c</sup> : 1 (2,4) C1-INH + orale Therapie <sup>c</sup> : 1 (2,4) keine Langzeitprophylaxe: 17 (41,5)
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	15,0 (8,67)	Typ I: 23 (85,2) Typ II: 4 (14,8)	Ja: 20 (74,1) Nein: 7 (25,9)	Laryngeal: 5 (18,5) Abdominal: 21 (77,8) Peripherie: 23 (85,2)	22,15 (18,172)	3,52 (2,327)	1 bis < 2: 7 (25,9) 2 bis < 3: 6 (22,2) ≥ 3: 14 (51,9)	C1-INH: 11 (40,7) orale Therapie <sup>c</sup> : 0 (0,0) C1-INH + orale Therapie <sup>c</sup> : 3 (11,1) keine Langzeitprophylaxe: 13 (48,1)
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	14,6 (11,16)	Typ I: 27 (93,1) Typ II: 2 (6,9)	Ja: 17 (58,6) Nein: 12 (41,4)	Laryngeal: 6 (20,7) Abdominal: 27 (93,1) Peripherie: 22 (75,9)	37,07 (35,516)	3,71 (2,507)	1 bis < 2: 9 (31,0) 2 bis < 3: 5 (17,2): ≥ 3: 15 (51,7)	C1-INH: 18 (62,1) orale Therapie <sup>c</sup> : 1 (3,4) C1-INH + orale Therapie <sup>c</sup> : 1 (3,4) keine Langzeitprophylaxe: 9 (31,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie/ Gruppe	N	Alter beim Eintreten der Symptome [Jahre] Mittelwert (SD)	HAE- Typ n (%)	laryngeale Attacken n (%)	primäre Stelle der Attacke (kombiniert) <sup>a</sup> n (%)	Anzahl der Attacken im letzten Jahr Mittelwert (SD)	Attackenrate in der Run-in Periode (Angriffe/Monat) <sup>b</sup> Mittelwert (SD)	Kategorie der Attackenrate in der Run-in Periode (Angriffe/Monat) <sup>b</sup> n (%)	vorherige prophylaktische Therapie (Kategorie) n (%)
Lanadelumab 150 mg q4wks	28	12,0 (8,76)	Typ I: 25 (89,3) Typ II: 3 (10,7)	Ja: 17 (60,7) Nein: 11 (39,3)	Laryngeal: 3 (10,7) Abdominal: 20 (71,4) Peripherie: 25 (89,3)	47,07 (68,607)	3,22 (1,830)	1 bis < 2: 10 (35,7) 2 bis < 3: 3 (10,7) ≥ 3: 15 (53,6)	C1-INH: 9 (32,1) orale Therapie <sup>c</sup> : 2 (7,1) C1-INH + orale Therapie <sup>c</sup> : 1 (3,6) keine Langzeitprophylaxe: 16 (57,1)

a: Patienten können in mehr als einer Gruppe mitgezählt werden.

b: Die Attackenrate während der Run-in Periode wurde folgendermaßen berechnet: HAE-Attacken, die während der Run-in Periode auftreten, geteilt durch die Anzahl der Tage in der Run-in Periode und schließlich multipliziert mit 28 Tagen (1 Monat).

c: Die orale Therapie beinhaltete Androgene und Antifibrinolytika.

Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 7 und Tabelle 8 (6).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### **Studiendesign**

Bei der HELP-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische 26-wöchige Phase-III-Studie, bei der sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte verblindet waren. Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE im Vergleich zu Placebo. Die Studie wurde am 03.03.2016 aufgenommen und am 13.04.2017 beendet. Die Studie endete nach Prüfplan.

Die 2:1 Randomisierung in den Behandlungs- und den Placebo-Arm erfolgte genauso wie die weitere Einteilung in die verschiedenen Dosierungen des Behandlungsarms (1:1:1) doppelverblindet mithilfe eines Interactive Web Response System (IWRS).

Patienten, die vor Studienbeginn mit einer Langzeitprophylaxe behandelt wurden, mussten sich für mindestens zwei Wochen einem Washout der Medikamente unterziehen. Studienteilnehmer, die vorher entweder keine Langzeitprophylaxe bekommen haben oder Studienteilnehmer nach dem Washout werden in die Run-in Periode aufgenommen. Nur Patienten, die mindestens eine Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke innerhalb von vier Wochen hatten, wurden in die Studie aufgenommen. Falls innerhalb von vier Wochen keine Attacke beobachtet wurde, konnte die Run-in Periode auf acht Wochen verlängert werden. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten dann jedoch zwei Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken innerhalb von acht Wochen auftreten.

### **Studienpopulation**

Im Rahmen der HELP-Studie wurden 159 Frauen und Männer mit einem Alter von mindestens 12 Jahren mit einer diagnostizierten Typ I oder Typ II HAE-Erkrankung in 41 verschiedenen Studienzentren (USA, vereinigtes Königreich, Italien, Deutschland, Kanada und Jordanien) aufgenommen. Davon wurden 126 Teilnehmer randomisiert und 125 Teilnehmer (ITT-Population) erhielten mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (Placebo oder Lanadelumab). 41 Teilnehmer wurden in den Placebo-Arm und 28 (150 mg q4wks), 29 (300 mg q4wks) und 27 Teilnehmer (300 mg q2wks) jeweils in die drei Behandlungsarme randomisiert. Die Behandlungsarme waren bezüglich der Baseline-Charakteristika gut ausgeglichen, so dass keine relevante Heterogenität zwischen den Behandlungsarmen vorlag.

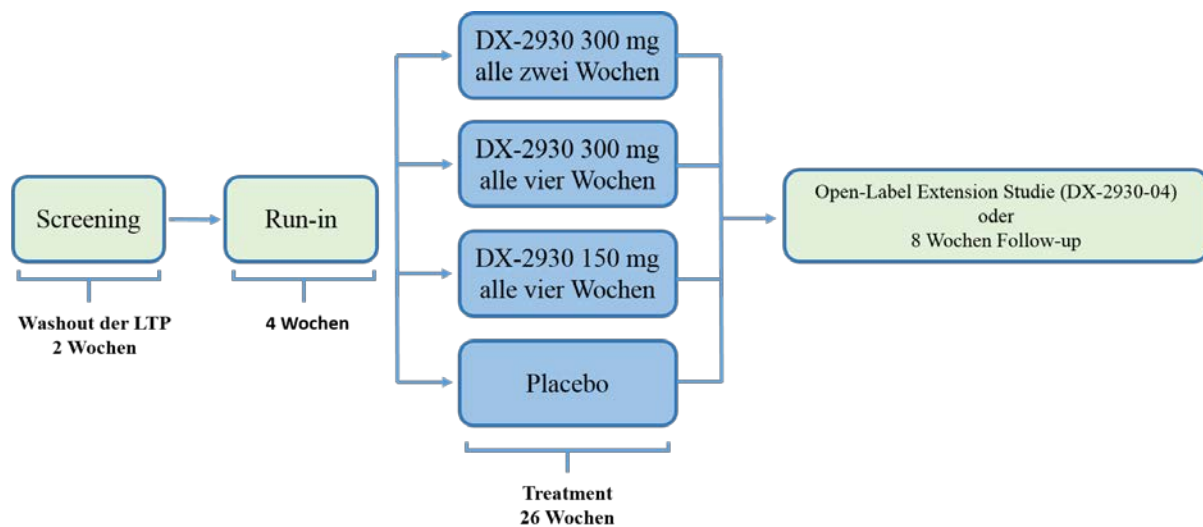
## Intervention

Jeder Patient erhielt 13 Dosierungen Lanadelumab und/oder Placebo über einen Zeitraum von 26 Wochen. Im Lanadelumab-Arm erhielten die Patienten 300 mg alle zwei Wochen, 300 mg alle vier Wochen oder 150 mg alle vier Wochen. Die Dosierung 300 mg Lanadelumab alle zwei und vier Wochen entsprechen den Vorgaben der Fachinformation von Lanadelumab (Takhzyro®) und werden deshalb in den Ergebnissen dargestellt.

Die Erscheinung des Placebos war nicht von Lanadelumab zu unterscheiden. Alle Patienten wurden im gleichen zeitlichen Abstand mit zwei subkutanen Injektionen behandelt, um eine Verblindung zu gewährleisten.

In allen Studienarmen wurden akute HAE-Attacken zusätzlich behandelt (Tabelle 4-26). Die verabreichte Begleitmedikation zur Behandlung von akuten HAE-Attacken erfolgte nach Maßgabe des verblindeten Arztes. Des Weiteren wurde die Art der Begleitmedikation sowie die entsprechende Dosis und Dauer während der gesamten Studie dokumentiert (44).

Nach Beendigung der Studie, konnten die Patienten an einer Open-Label Verlängerungsstudie (HELP-Extension) teilnehmen. Patienten, die der Teilnahme an der HELP-Extension-Studie nicht zustimmten, wurden für weitere acht Wochen einer Verlaufskontrolle unterzogen.



Quelle: Studienprotokoll der HELP-Studie (15)

Abbildung 4-3: Studiendesign der HELP-Studie

## Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182).

Patientenrelevante sekundäre Endpunkte im Rahmen der Morbidität sind die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die Zeit bis zum Auftreten der HAE-Attacken, die Reduktion der HAE-Attacken, die HAE-Attackenfreiheit sowie der allgemeine Gesundheitszustand der Studienteilnehmer (EQ-5D VAS). Zudem wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL) und UE erhoben.

## Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die HELP-Studie wurde in 41 verschiedenen Studienzentren in sechs verschiedenen Ländern (USA, vereinigtes Königreich, Italien, Deutschland, Kanada und Jordanien) durchgeführt. Von 125 Teilnehmern der Studie wurden 29 Europäer (23,2 %) behandelt. 86 Teilnehmer (68,8 %) wurden in den USA, sieben Teilnehmer (5,6 %) in Kanada und drei Teilnehmer (2,4 %) in Jordanien behandelt (6). Es liegen keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HELP	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der HELP-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische klinische Studie, wobei sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Randomisierung wurde durch eine externe, zentrale Einrichtung durchgeführt (IWRS). Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Eine Prüfung der Darstellung aller relevanten Endpunkte legt nahe, dass es sich nicht um eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung handelt und keine endpunktübergreifenden Verzerrungen vorliegen. Die verschiedenen Studienarme unterscheiden sich nicht signifikant in ihrer Demographie. Das Verzerrungspotential der HELP-Studie ist somit als niedrig anzusehen.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen <sup>b</sup>
		HAE-Attacken <sup>a</sup>	EQ-5D VAS	AE-QoL	
HELP	nein	ja	ja	ja	ja

a: Dies beinhaltet die Endpunkte Anzahl an HAE-Attacken, Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken und HAE-Attackenfreiheit.  
b: Dies beinhaltet eine Übersicht sowie eine Detaildarstellung nach SOC und PT über jegliche UE; jegliche SUE; alle moderaten oder schweren UE; UE, die zum Abbruch führen und allen Prüfarzt-bestätigten UE.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### 4.3.1.3.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
HELP <sup>a</sup>	nicht zutreffend
<p>a: Die Mortalität wurde nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert und daher nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Während des Studienverlaufs wurden keine Todesfälle dokumentiert, so dass Analysen zur Mortalität nicht notwendig sind.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELP <sup>a</sup>	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<p>a: Die Mortalität wurde nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert und daher nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Während des Studienverlaufs wurden keine Todesfälle dokumentiert, so dass Analysen zur Mortalität nicht notwendig sind.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend, da in der HELP-Studie keine Daten zur Mortalität erhoben wurden.



*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	nicht zutreffend
HELP <sup>a</sup>	nicht zutreffend
a: Die Mortalität wurde nicht als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert und daher nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Während des Studienverlaufs wurden keine Todesfälle dokumentiert, so dass Analysen zur Mortalität nicht notwendig sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Nicht zutreffend, da in der HELP-Studie keine Daten zur Mortalität erhoben wurden.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde, in der keine Daten zur Mortalität erhoben wurden. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Morbidität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### 4.3.1.3.2.1 Anzahl von HAE-Attacken

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung der Anzahl von HAE-Attacken

Studie	Operationalisierung
HELP	<p>Der Endpunkt Anzahl von HAE-Attacken wurde in der HELP-Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase <ul style="list-style-type: none"> <li>Sensitivitätsanalysen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anzahl an Patienten-berichteten HAE-Attacken während der Behandlungsphase</li> <li>○ Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase - Tipping-Point-Analyse</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine akute Therapie erfordern</li> <li>• Anzahl an moderaten bis schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase</li> <li>• Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren</li> <li>• Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase</li> </ul> <p>Patienten-beobachtete HAE-Attacken wurden stets von einem Prüfarzt bestätigt und in Übereinstimmung mit den HAARP-Kriterien (14) bewertet. Anhand dieses im Studienprotokoll festgelegten Bewertungs- und Berichtsstandards ist eine einheitliche Definition einer HAE-Attacke gegeben. Zudem kann anhand der HAARP-Kriterien gewährleistet werden, dass es sich bei Patienten-bewerteten Ereignissen tatsächlich um HAE-Attacken handelt. Um als HAE-Attacke bestätigt werden zu können, müssen laut HAARP Symptome oder Anzeichen, die auf eine HAE-Attacke hinweisen in mindestens einer der folgenden Stellen auftreten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• peripheres Angioödem</li> <li>• abdominales Angioödem</li> <li>• laryngeales Angioödem</li> </ul> <p>Auch bei Vorhandensein von Symptomen kann der Prüfarzt entscheiden, dass es sich bei einem Ereignis nicht um eine HAE-Attacke handelt, falls Symptome auftreten, die dieser Diagnose stark widersprechen. Dies kann zum Beispiel das Auftreten von zu HAE-Attacken widersprüchlichen Symptomen (z. B. Urtikaria) oder ein ungewöhnliches langes Anhalten der Attacke (z. B. länger als sieben Tage) sein. Auch das Vorhandensein einer alternativen Ätiologie des Ereignisses (z. B. abdominale Symptome, die auf einen Ausbruch einer viralen Gastroenteritis im Haushalt des Studienteilnehmers zurückzuführen sind), kann dazu führen, dass trotz oben genannter Symptome die Diagnose einer HAE-Attacke nicht bestätigt wird.</p> <p>Das medizinische Personal wurde vor der Screening-Phase, in Bezug auf die Anwendung der HAARP-Kriterien geschult. Während der Screening-Phase wurden auch die Teilnehmer der HELP-Studie sowie Betreuungspersonen von Minderjährigen in der Identifikation von HAE-Symptomen sowie über die Anforderungen der Berichterstattung von Attacken geschult. Dabei wurden stets folgende Punkte von den Studienteilnehmern an das medizinische Personal übermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beginn der HAE-Attacke</li> <li>• Symptome der HAE-Attacke (inklusive der Lokalisation)</li> <li>• Einfluss der HAE-Attacke auf den Alltag</li> <li>• Notwendigkeit einer Hospitalisierung und/oder Aufnahme in der Notaufnahme</li> <li>• eingenommene Medikamente</li> <li>• Zeitpunkt, an dem die Attacke überwunden war</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zudem wurde vom medizinischen Personal die Schwere der Attacke festgehalten (15):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• milde Attacke: vorübergehende oder milde Unannehmlichkeiten</li> <li>• moderate Attacke: milde oder moderate Einschränkungen der Aktivität, teilweise wird Unterstützungen benötigt</li> <li>• schwere Attacke: merkliche Einschränkungen der Aktivität, Unterstützung wird benötigt</li> </ul> <p>Damit kurz hintereinander auftretende HAE-Attacken als zwei unterschiedliche Attacken gezählt werden, müssen 24 Stunden zwischen den HAE-Symptomen liegen. HAE-Attacken mussten im Rahmen der HELP-Studie innerhalb von 72 Stunden an das Studienzentrum gemeldet werden (15). HAE-Attacken werden während der gesamten HELP-Studie auch zusätzlich als UE aufgeführt.</p> <p>HAE-Attacken wurden während des gesamten Screening-Zeitraums, der Run-in Periode und des gesamten Behandlungszeitraums aufgezeichnet. Während des Behandlungszeitraums wurden die HAE-Attacken an Tag 0, 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140, 154, 168 und 182 dokumentiert. Zusätzlich wurden die Teilnehmer oder deren Betreuungspersonen zwischen den Studienbesuchen oder sieben Tage nach dem letzten Besuch kontaktiert, um abzufragen ob in der Zwischenzeit HAE-Attacken stattgefunden haben, die noch nicht gemeldet wurden.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die monatliche mittlere Attackenrate mit Angabe eines Rate Ratios im Vergleich zu Placebo.</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl von HAE-Attacken in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Patienten-beobachtete HAE-Attacken mussten von einem Prüfarzt bestätigt werden, was zu einer objektiven Beurteilung führt. Zusätzlich wurden das medizinische Personal und die Patienten geschult, HAE-Attacken mittels der HAARP-Kriterien zu erkennen und die Informationen bezüglich der HAE-Attacken einheitlich zu übermitteln. Dasselbe gilt für die Einordnung, ob bei einer Attacke eine akute Behandlung nötig ist und ob es sich um eine schwere oder moderate Attacke handelt. Dies führt zu einer objektiven Bewertung von HAE-Attacken und deren Schweregrad.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 15). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Anzahl von HAE-Attacken als niedrig anzusehen ist.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Anzahl von HAE-Attacken für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

#### **Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase**

Tabelle 4-22: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		kalkulierte monatliche Attackenrate <sup>a,b</sup> [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert <sup>c</sup>
		Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
<b>HELP</b>					
Placebo	41	4,022 (3,265)	2,455 (2,079)	1,967 (1,640; 2,358)	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	3,519 (2,327)	0,309 (0,505)	0,257 (0,145; 0,458)	0,131 (0,072; 0,238) <b>&lt; 0,001</b>
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	3,711 (2,507)	0,604 (0,801)	0,526 (0,358; 0,771)	0,267 (0,176; 0,405) <b>&lt; 0,001</b>

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		kalkulierte monatliche Attackenrate <sup>a,b</sup> [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert <sup>c</sup>
		Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
<p>a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert.</p> <p>b: Ergebnisse eines Poisson-Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean.</p> <p>c: Für multiples Testen adjustierter p-Wert.</p> <p>Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.2.1 (6).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Der primäre Endpunkt der HELP-Studie ist die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182).

Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken traten während der Run-in Periode und somit vor der eigentlichen Behandlungsphase in allen Studienarmen etwa gleich häufig auf. Im Placebo-Arm traten durchschnittlich vier Attacken und im Lanadelumab-Arm drei bzw. vier Attacken pro Monat auf (Tabelle 4-22). Dies verdeutlicht die Vergleichbarkeit der Erkrankungsschwere der Studienteilnehmer in den verschiedenen Studienarmen.

Während der Behandlungsphase traten im Placebo-Arm durchschnittlich drei Attacken im Monat und in den Lanadelumab-Armen ca. eine Attacke in zwei Monaten auf. Studienteilnehmer, die Lanadelumab erhielten, wiesen eine statistisch signifikant verringerte Attackenrate im Vergleich zu Studienteilnehmern des Placebo-Arms auf ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,131 (0,072; 0,238); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,267 (0,176; 0,405); < 0,001]) (Tabelle 4-22).

### ***Sensitivitätsanalysen zur Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase***

Um die Konsistenz der Ergebnisse der Primäranalyse zur Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase zu prüfen, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Anzahl an Patienten-berichteten HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tabelle 4-23)
- Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase - Tipping-Point-Analyse (Tabelle 4-24)

Tabelle 4-23: Ergebnisse für die Anzahl an Patienten-berichteten HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		kalkulierte monatliche Attackenrate <sup>a,b</sup> [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert <sup>c</sup>
		Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
<b>HELP</b>					
Placebo	41	4,022 (3,265)	2,470 (2,071)	1,983 (1,656; 2,374)	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	3,519 (2,327)	0,314 (0,504)	0,263 (0,149; 0,464)	0,133 (0,073; 0,240) <b>&lt; 0,001</b>
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	3,711 (2,507)	0,615 (0,832)	0,536 (0,367; 0,782)	0,270 (0,179; 0,408) <b>&lt; 0,001</b>
<p>a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert.</p> <p>b: Ergebnisse eines Poisson-Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS-Mean.</p> <p>c: Unadjustierter p-Wert aus dem Poisson-Modell</p> <p>Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.2.4 (6)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Um die Robustheit der Ergebnisse des primären Endpunkts zu überprüfen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Bei der ersten Analyse wurden alle Patienten-berichteten HAE-Attacken während der Behandlungsphase in die Analyse aufgenommen, unabhängig davon, ob die Attacken von Prüffärzten als solche bestätigt wurden (Tabelle 4-23). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse weisen eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnisse des primären Endpunkts (Tabelle 4-22) auf. Diese Analyse bestätigt somit, dass anhand der im Studienprotokoll definierten HAARP-Prozedur eine robuste und zuverlässige Erhebung der HAE-Attacken in der HELP-Studie gewährleistet war.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase unter Verwendung einer Tipping-Point-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	Patienten mit fehlenden Daten <sup>a</sup> n (%)	Tipping Point $\delta^b$	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) <sup>c</sup>
Placebo	41	5 (12,2)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2 (7,4)	35	0,317 (0,121; 0,831) 0,020 <sup>e</sup>
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	2 (6,9)	22	0,495 (0,277; 0,886) 0,018 <sup>d</sup>

a: Teilnehmer mit fehlender Daten haben die Studie früh verlassen und die Behandlungsphase nicht beendet.

b: Der Tipping-Point gibt an, um wieviel höher die Attackenrate nach dem Abbruch der Studie (fehlende Daten) sein müsste, um den vorherrschenden signifikanten Effekt im Vergleich zu Placebo aufzuheben.

c: Die Rate Ratios sind Annahmen des Poisson-Regressionsmodells nach Vereinigung der Annahmen aus 1000 Simulationen unter Verwendung von Rubin's Regeln.

d: Der Tipping Point ist der Wert von  $\delta$  bei dem die Ergebnisse des Studienvergleichs nicht mehr signifikant sind ( $\geq 0,0167$ ).

Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.2.6 (6)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Um den potentiellen Einfluss fehlender Daten auf die Aussagesicherheit der Ergebnisse des primären Endpunkts zu messen, wurde eine Tipping-Point-Analyse angewendet.

Hierfür wurden für sämtliche Patienten, die die Behandlungsphase nicht abgeschlossen hatten, die Daten zu HAE-Attacken für den fehlenden Teil der Beobachtungszeit imputiert. Es wurde die Annahme getroffen, dass die Attackenrate innerhalb der einzelnen Studienteilnehmer gleichbleibend ist. Nachfolgend wird eine hypothetische Annahme über die Anzahl von Attacken getroffen, die bei den Studienteilnehmern nach dem Abbruch der Studie auftreten müssten, um die Ergebnisse der primären Analyse umzukehren (d. h. einen nicht signifikanten p-Wert im Vergleich zu Placebo zu erreichen).

In der HELP-Studie brachen vor Beendigung der Behandlungsphase (vor Tag 182) zehn Patienten die Therapie ab. Davon sind fünf Patienten dem Placebo-Arm, vier Patienten den zugelassenen Dosierung von 300 mg Lanadelumab alle zwei oder vier Wochen und ein Patient der nicht zugelassenen Dosierung von 150 mg alle vier Wochen zuzuordnen. Die Tipping-Point-Analyse ergab, dass die HAE-Attackenrate in den Lanadelumab-Armen nach Abbruch der Therapie 35 und 22-Mal höher sein müsste als während der Studie, um die bestehenden signifikanten Ergebnisse im Vergleich zu Placebo aufzuheben ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,317 (0,121; 0,831); 0,020]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,495 (0,277; 0,886); 0,018]) (Tabelle 4-24).



Diese Unplausibilität der Attackenraten nach Tipping-Point-Analyse stärkt die Robustheit der Ergebnisse des primären Endpunkts in hohem Maße. Zudem ist anzumerken, dass durch die sehr geringe Anzahl an fehlenden Werten und die Konsistenz der Ergebnisse über die drei Lanadelumab-Dosierungen und Endpunkte hinweg eine Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte nahezu ausgeschlossen werden kann.

### Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine akute Therapie erfordern

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine akute Therapie erfordern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		monatliche Attackenrate <sup>a,b</sup> [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert <sup>c</sup>
		Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
<b>HELP</b>					
Placebo	41	3,596 (3,485)	2,212 (2,156)	1,637 (1,337; 2,005)	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	3,110 (2,589)	0,263 (0,505)	0,208 (0,109; 0,396)	0,127 (0,065; 0,248) <b>&lt; 0,001</b>
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	3,460 (2,740)	0,508 (0,793)	0,423 (0,276; 0,648)	0,258 (0,163; 0,410) <b>&lt; 0,001</b>
<p>a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert.  b: Ergebnisse eines Poisson Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean.  c: Für multiples Testen adjustierter p-Wert.  Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.3.1 (6).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine akute Therapie erforderlich machten, traten während der Run-in Periode in allen Studienarmen ungefähr gleich häufig auf. Im Placebo-Arm waren es vier Attacken und in den Lanadelumab-Armen zwischen drei und vier Attacken (Tabelle 4-25).

Während der Behandlungsphase erlitten Studienteilnehmer im Placebo-Arm durchschnittlich zwei Attacken pro Monat, während die Patienten unter Behandlung mit Lanadelumab durchschnittlich deutlich weniger als eine Attacke erlebten, die eine Akuttherapie erforderlich machten.

Die Behandlung mit Lanadelumab führt im Vergleich zu Placebo insgesamt zu einem signifikant geringeren Risiko eine HAE-Attacke zu erleiden, die eine akute Behandlung erforderlich macht ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,127 (0,065; 0,248); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,258 (0,163; 0,410); < 0,001]) (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-26: Akuttherapie während der Behandlungsphase

Studienarm	N	Icatibant <sup>a</sup> n (%)	Ecallantid <sup>b</sup> n (%)	Nano-filtriertes oder aus Plasma- hergestelltes C1-INH n (%)	Rekombinater C1-INH n (%)
Placebo	41	27 (65,9)	5 (12,2)	27 (65,9)	0 (0,0)
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	10 (37,0)	0 (0,0)	6 (22,2)	0 (0,0)
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	11 (37,9)	6 (20,7)	4 (13,8)	1 (3,4)

a: Bradykininrezeptor-Antagonist  
b: Plasma-Kallikrein-Inhibitor  
Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 13 (6).  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-26 gibt eine Übersicht über die verwendete Akuttherapie während der Behandlungsphase. Demnach war das Risiko, innerhalb von vier Wochen eine HAE-Attacke zu erleiden, die eine Akuttherapie erforderte unter Lanadelumab-Therapie im Vergleich zum Placebo-Arm nicht nur signifikant reduziert (Tabelle 4-25), sondern es waren auch deutlich weniger Patienten von solchen HAE-Attacken betroffen.

Die verabreichte Begleitmedikation zur Behandlung von akuten HAE-Attacken erfolgte nach Maßgabe des verblindeten Arztes. Des Weiteren wurde die Art der Begleitmedikation sowie die entsprechende Dosis und Dauer während der gesamten Studie dokumentiert (44).

### Anzahl an moderaten bis schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Anzahl an moderaten bis schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		monatliche Attackenrate <sup>a,b</sup> [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert <sup>c</sup>
		Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
<b>HELP</b>					
Placebo	41	2,341 (2,147)	1,418 (1,252)	1,216 (0,971; 1,522)	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2,169 (2,228)	0,246 (0,482)	0,202 (0,106; 0,386)	0,166 (0,084; 0,329) <b>&lt; 0,001</b>
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	2,576 (2,396)	0,374 (0,551)	0,325 (0,199; 0,529)	0,267 (0,157; 0,455) <b>&lt; 0,001</b>

a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert.  
b: Ergebnisse eines Poisson Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean.  
c: Für multiples Testen adjustierter p-Wert.  
Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.4.1 (6).  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Während der Run-in Periode traten durchschnittlich zwei bis drei moderate bis schwere HAE-Attacken in allen Studienarmen auf (Tabelle 4-27).

Während der Behandlungsphase trat im Placebo-Arm weiterhin durchschnittlich eine moderate bis schwere Attacke pro Monat auf. Die Behandlung mit Lanadelumab führte jedoch zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl an HAE-Attacken im Vergleich zu Placebo ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,166 (0,084; 0,329); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,267 (0,157; 0,455); < 0,001]). Demnach war das Risiko, innerhalb von vier Wochen eine HAE-Attacke zu erleiden, die eine Einschränkung der Studienteilnehmer in ihrer Aktivität sowie die Notwendigkeit von Unterstützung mit sich brachte, durch die Lanadelumab-Therapie statistisch signifikant reduziert (Tabelle 4-27).

### Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		monatliche Attackenrate <sup>a,b</sup> [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert <sup>c</sup>
		Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
<b>HELP</b>					
Placebo	41	0,057 (0,257)	0,031 (0,113)	0,032 (0,012; 0,088)	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0,072 (0,258)	0,035 (0,156)	0,011 (0,002; 0,084)	0,354 (0,038; 3,278) 0,360
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0,068 (0,253)	0,026 (0,072)	0,027 (0,008; 0,095)	0,829 (0,167; 4,129) 0,819

a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert.  
b: Ergebnisse eines Poisson Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean.  
c: Unadjustierter p-Wert aus dem Poisson-Modell  
Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.8.5 (6).  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultierten, traten im Studienverlauf generell sehr selten auf. In der Run-in Periode und der Behandlungsphase traten durchschnittlich weniger als eine solche Attacke auf. Aufgrund dieser geringen Anzahl ist ein aussagekräftiger statistischer Vergleich mit Placebo nicht möglich (Tabelle 4-28).

### Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		monatliche Attackenrate <sup>a,b</sup> [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert <sup>c</sup>
		Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
<b>HELP</b>					
Placebo	41	0,000 (0,000)	0,115 (0,360)	0,057 (0,025; 0,130)	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0,144 (0,544)	0,047 (0,164)	0,023 (0,005; 0,106)	0,405 (0,072; 2,269) 0,304
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0,068 (0,253)	0,011 (0,040)	0,011 (0,001; 0,091)	0,184 (0,019; 1,834) 0,149

a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert.  
b: Ergebnisse eines Poisson Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean.  
c: Unadjustierter p-Wert aus dem Poisson-Modell  
Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.11.1 (6).  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Generell war die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken in der Run-in Periode wie auch der Behandlungsphase sehr gering (weniger als eine HAE-Attacke pro Monat). Da bei allen Teilnehmern im Placebo-Arm keine laryngeale HAE-Attacke während der Run-in Periode auftrat, kam es während der Behandlungsphase sogar zu einem Anstieg der durchschnittlichen Attackenrate pro Monat. Der Mittelwert der monatlichen Attacken war in den beiden Lanadelumab-Armen geringer als in der Placebo-Gruppe. Die Anzahl der Patienten mit laryngealen HAE-Attacken war jedoch zu gering für einen aussagekräftigen statistischen Vergleich mit Placebo (Tabelle 4-29).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.1.3.2.2 Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung der Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken

Studie	Operationalisierung
HELP	<p>Der Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken wurde in der HELP-Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0</li> <li>• Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70</li> </ul> <p>Die Operationalisierung der HAE-Attacken wurde bereits in Tabelle 4-20 ausführlich beschrieben.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Die Ergebnisse der Endpunkte sind jeweils als mediane Zeit bis zum Auftreten der Attacke mit HR im Vergleich zu Placebo dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELP	niedrig	niedrig	niedrig	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Patienten-beobachtete HAE-Attacken mussten von einem Prüfarzt bestätigt werden, was zu einer objektiven Beurteilung führt. Zusätzlich wurden das medizinische Personal und die Patienten geschult, HAE-Attacken mittels der HAARP-Kriterien zu erkennen und die Informationen bezüglich der HAE-Attacken einheitlich zu übermitteln. Dasselbe gilt für die Einordnung, ob bei einer Attacke eine akute Behandlung nötig ist und ob es sich um eine schwere oder moderate Attacke handelt. Dies führt zu einer objektiven Bewertung von HAE-Attacken und deren Schweregrad.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 15). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken als niedrig anzusehen ist.

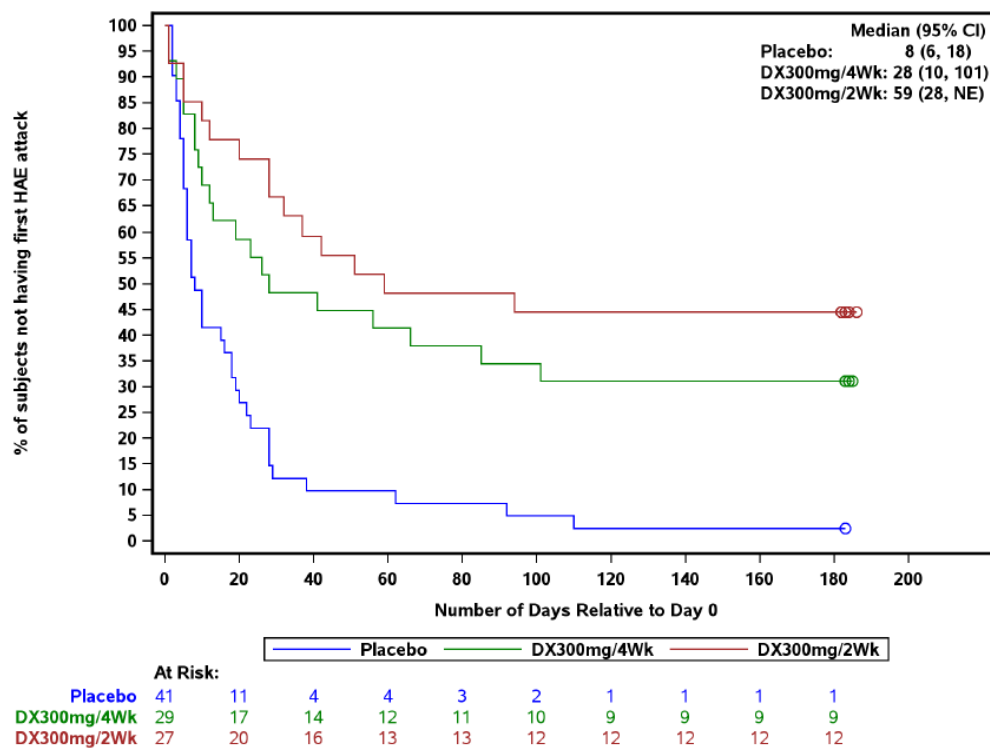
*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	Anzahl Studienteilnehmer mit Attacke n (%)	mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke [Tage] (95 %-KI) p-Wert <sup>a</sup>	HR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert <sup>b</sup>
<b>HELP</b>				
Placebo	41	40 (97,56)	8 (6; 18) -	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	15 (55,56)	59 (28; n. e.) < 0,001	0,26 (0,14; 0,49) < <b>0,001</b>
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	20 (68,97)	28 (10; 101) < 0,001	0,38 (0,22; 0,67) < <b>0,001</b>
<p>a: p-Wert aus einem Log-Ranktest vergleicht die Lanadelumab-Arme mit dem Placebo-Arm.  b: HR und p-Werte stammen aus einem Cox Proportional-Hazard Modell mit den folgenden Kovariaten: Attackenrate in der Run-in Periode und Behandlungsgruppe. Für die KI und p-Werte wurde der Wald-Test verwendet.  Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6044.1 (7).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				





Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Abbildung R6073.1(7).

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve der ITT-Population für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0

Im Placebo-Arm trat, mit Ausnahme eines Patienten, bei allen Patienten (97,56 %) mindestens eine Attacke während der Behandlungsphase auf. In den Lanadelumab-Armen trat hingegen nur bei 55,56 % und 68,97 % der Patienten mindestens eine Attacke während des Behandlungszeitraums auf (Tabelle 4-32).

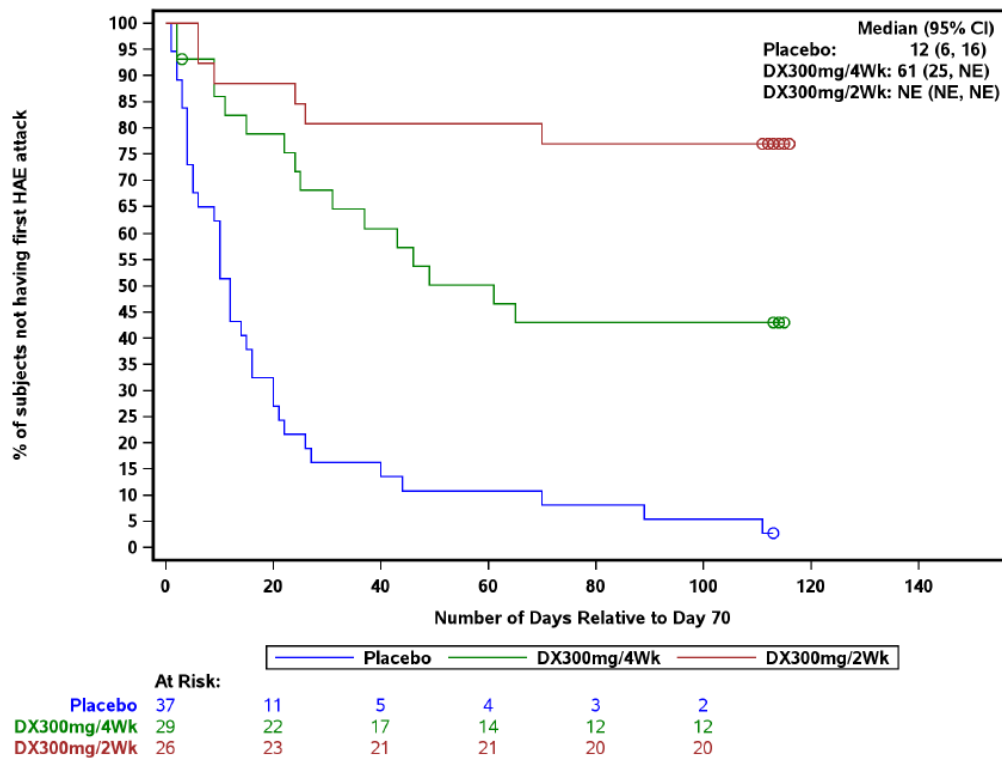
Die mediane Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke von Beginn der Behandlungsphase (Tag 0) betrug 59 Tage (95 %-KI: 28; n. e.) bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen und 28 Tage (95 %-KI: 10; 101) bei einer Behandlung alle vier Wochen. Im Vergleich dazu, betrug die Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke im Placebo-Arm nur acht Tage (95 %-KI: 6; 18) (Tabelle 4-32 und Abbildung 4-4).

Eine Therapie mit Lanadelumab verlängert somit signifikant die Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken im Vergleich zur Behandlung mit Placebo ([HR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,26 (0,14; 0,49); < 0,001]); Lanadelumab 300 mg q4wks [0,38 (0,22; 0,67); < 0,001]) (Tabelle 4-32 und Abbildung 4-4).

**Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70**

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	Anzahl Studienteilnehmer mit Attacke n (%)	mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke [Tage] (95 %-KI) p-Wert <sup>a</sup>	HR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert <sup>b</sup>
<b>HELP</b>				
Placebo	41	36 (97,30)	12 (6; 16) -	-
Lanadelumab 300 mg2wks	27	6 (23,08)	n. e. (n. e.; n. e.) < 0,001	0,07 (0,03; 0,17) < <b>0,001</b>
Lanadelumab 300 mg4wks	29	16 (55,17)	61 (25; n. e.) < 0,001	0,19 (0,10; 0,37) < <b>0,001</b>
<p>a: p-Wert aus einem Log-Ranktest vergleicht die Lanadelumab-Arme mit dem Placebo-Arm.  b: HR und p-Werte stammen aus einem Cox Proportional-Hazard Modell mit den folgenden Kovariaten: Attackenrate in der Run-in Periode und Behandlungsgruppe. Für die KI und p-Werte wurde der Wald-Test verwendet.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6044.2 (7).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				



Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Abbildung R6073.2 (7).

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve der ITT-Population für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70

Neben dem gesamten Beobachtungszeitraum wurde in einer zweiten Auswertung die Zeit bis zur ersten HAE-Attacke ab Tag 70 errechnet (Tag 70 bis Tag 182). Dies ist der Zeitpunkt, zu dem Lanadelumab mit einer Halbwertszeit von 14 Tagen den Steady-State erreicht. Dieser wurde in der DX-2930-02 Studie, durch PK-Parameter bestimmt.

Nach Tag 70 bis zum Ende der Studie erlitten nur 23,08 % der Patienten im 300 mg q2wks-Arm und 55,17 % des 300 mg q4wks-Arms eine Attacke. Im Placebo-Arm trat nach Tag 70 bis zum Ende der Studie bei fast allen Patienten (97,30 %) eine HAE-Attacke auf (Tabelle 4-33).

Die mediane Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70 betrug 61 Tage (95 %-KI: 25; n. e.) im 300 mg q4wks-Arm, verglichen zum Placebo-Arm mit 12 Tagen (95 %-KI: 6; 16) (Tabelle 4-33 und Abbildung 4-5).

Eine Therapie mit Lanadelumab verlängert somit die Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken signifikant im Vergleich zur Behandlung mit Placebo ([HR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,07 (0,03; 0,17); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,19 (0,10; 0,37); < 0,001]) (Tabelle 4-33 und Abbildung 4-5).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2.3 Reduktion von HAE-Attacken – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung der Reduktion von HAE-Attacken

Studie	Operationalisierung
HELP	<p>Der Endpunkt Reduktion von HAE-Attacken wurde in der HELP-Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responderanalyse: Erreichen einer <math>\geq 50</math>-prozentigen Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ab der Run-in Periode</li> <li>• Responderanalyse: Erreichen einer <math>\geq 90</math>-prozentigen Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ab der Run-in Periode</li> </ul> <p>Die Operationalisierung der HAE-Attacken wurde bereits in Tabelle 4-20 ausführlich beschrieben. Im Folgenden ist zusätzlich die Berechnung für die Reduktion der Attacken beschrieben.</p> <p>Reduktion der Attacken: Für die Berechnung der prozentualen Reduktion der Attacken wurden die Attacken während der Behandlungsphase von den Attacken in der Run-in Periode subtrahiert. Dividiert durch die Attacken in der Run-in Periode und multipliziert mit 100 ergibt sich die prozentuale Reduktion. Patienten können in mehreren Gruppen (<math>\geq 50</math> %, <math>\geq 90</math> % Reduktion der HAE-Attackenrate) auftauchen. Neben der Anzahl der HAE-Attacken wurde auch der Schweregrad und Aufenthalte in der Notaufnahme oder im Krankenhaus festgehalten.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Dargestellt ist die Anzahl an Studienteilnehmern mit einer Reduktion (<math>\geq 50</math> % bzw. <math>\geq 90</math> %) von HAE-Attacken und das OR, das relative Risiko (RR) und die RD im Vergleich zu Placebo.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Reduktion von HAE-Attacken in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Patienten-beobachtete HAE-Attacken mussten vom Prüfarzt bestätigt werden, was zu einer objektiven Beurteilung führt. Zusätzlich wurden das medizinische Personal und die Patienten geschult, HAE-Attacken mittels der HAARP-Kriterien zu erkennen und die Informationen bezüglich der HAE-Attacken einheitlich zu übermitteln. Dasselbe gilt für die Einordnung, ob bei einer Attacke eine akute Behandlung nötig ist und ob es sich um eine schwere oder moderate Attacke handelt. Dies führt zu einer objektiven Bewertung von HAE-Attacken und deren Schweregrad.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 15). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Reduktion von HAE-Attacken als niedrig anzusehen ist.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion von HAE-Attacken für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Reduktion von HAE-Attacken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	Anzahl Studienteilnehmer mit Reduktion n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>b</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>b</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>c</sup>
<b>HELP</b>						
<b>≥ 50 %-Reduktion im Vergleich zur Run-in Periode<sup>a</sup></b>						
Placebo	41	13 (31,7)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	27 (100,00)	116,11 (6,578; 2049,7)	3,154 (2,013; 4,942)	0,683 (0,540; 0,825)	< 0,001
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	29 (100,00)	124,56 (7,068; 2195,1)	3,154 (2,013; 4,942)	0,683 (0,540; 0,825)	< 0,001
<b>≥ 90 %-Reduktion im Vergleich zur Run-in Periode<sup>a</sup></b>						
Placebo	41	2 (4,9)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	18 (66,7)	39,000 (7,635; 199,21)	13,667 (3,446; 54,201)	0,618 (0,428; 0,808)	< 0,001
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	16 (55,2)	24,000 (4,853; 118,68)	11,310 (2,815; 45,451)	0,503 (0,310; 0,696)	< 0,001

Studienarm	N	Anzahl Studienteilnehmer mit Reduktion n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>b</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>b</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>c</sup>
<p>a: Die prozentuale Reduktion der Attacken wurde folgendermaßen berechnet: Die Attacken der Run-in Periode minus die Attacken während der Behandlungsphase, dividiert durch die Attacken in der Run-in Periode, multipliziert mit 100. Patienten können in mehrerer Gruppen, entsprechend der Reduktion der Attacken, erscheinen.</p> <p>b: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.</p> <p>c: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6035.1 (7).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Eine Reduktion der Häufigkeit von HAE-Attacken um mindestens 50 % im Vergleich zur Run-in Periode wurde in den Lanadelumab-Armen mit der Dosierung 300 mg q2wks und 300 mg q4wks bei allen Teilnehmern erreicht. Hingegen erreichten dies nur 13 Teilnehmer (31,7 %) im Placebo-Arm. Die Chance, eine Reduktion der HAE-Attacken um mindestens die Hälfte im Vergleich zur Run-in Periode zu erreichen, war unter Lanadelumab-Therapie statistisch signifikant höher als im Placebo-Arm ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [116,11 (6,578; 2049,7); < 0,001]); Lanadelumab 300 mg q4wks [124,56 (7,068; 2195,1); < 0,001]) (Tabelle 4-36).

Eine Reduktion der HAE-Attacken um mehr als 90 % im Vergleich zur Run-in Periode erreichten 16 bzw. 18 Patienten (55,2 % bzw. 66,7 %) in den beiden Lanadelumab-Armen und nur zwei Studienteilnehmer (4,9 %) im Placebo-Arm. Die Chance, eine Reduktion der HAE-Attacken um mindestens 90 % zu erreichen, war in den Lanadelumab-Armen im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant erhöht ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [39,000 (7,635; 199,21); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [24,000 (4,853; 118,68); < 0,001]) (Tabelle 4-36).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Lanadelumab sowohl einen signifikanten Effekt auf die 50-prozentige als auch auf die 90-prozentige Reduktion von HAE-Attacken hat.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.



**4.3.1.3.2.4 HAE-Attackenfreiheit – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung der HAE-Attackenfreiheit

Studie	Operationalisierung
HELP	<p>Der Endpunkt HAE-Attackenfreiheit wurde in der HELP-Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase</li> </ul> <p>Die Operationalisierung der HAE-Attacken wurde bereits in Tabelle 4-20 ausführlich beschrieben. Nachfolgend wird zusätzlich die Operationalisierung der Attackenfreiheit beschrieben.</p> <p>Attackenfreiheit: Der Anteil an Patienten, die keine HAE-Attacke erleben, kann anhand der Daten der ersten Attacke nach Tag 0 (Abschnitt 4.3.1.3.2.2) quantifiziert werden. Patienten, die keine Attacke bis Tag 182 haben, gelten als attackenfrei.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Dargestellt werden die Anzahl an Patienten mit einer Attackenfreiheit bis Tag 182 und das OR, das RR und die RD im Vergleich zu Placebo.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HAE-Attackenfreiheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Patienten-beobachtete HAE-Attacken mussten vom Prüfarzt bestätigt werden, was zu einer objektiven Beurteilung führt. Zusätzlich wurden das medizinische Personal und die Patienten geschult, HAE-Attacken mittels der HAARP-Kriterien zu erkennen und die Informationen bezüglich der HAE-Attacken einheitlich zu übermitteln. Dasselbe gilt für die Einordnung, ob bei einer Attacke eine akute Behandlung nötig ist und ob es sich um eine schwere oder moderate Attacke handelt. Dies führt zu einer objektiven Bewertung von HAE-Attacken und deren Schweregrad.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 15). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HAE-Attackenfreiheit als niedrig anzusehen ist.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HAE-Attackenfreiheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-39: Ergebnisse für das Erreichen einer Prüfarzt-bestätigte HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	Attackenfreiheit n (%) <sup>a</sup>	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>b</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>b</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>c</sup>
<b>HELP</b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	12 (44,4)	32,000 (3,824; 267,81)	18,222 (2,513; 132,15)	0,420 (0,227; 0,613)	<b>&lt; 0,001</b>
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	9 (31,0)	18,000 (2,129; 152,16)	12,724 (1,704; 95,012)	0,286 (0,111; 0,461)	<b>0,001</b>
a: Teilnehmer, die die Studie abgebrochen haben sind für diesen Zeitpunkt als Non-Responder berücksichtigt. b: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen. c: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet. Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6035.2 (7). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zwölf Teilnehmer (44,4 %) im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm und neun Teilnehmer (31,0 %) im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm waren über den gesamten Studienverlauf (bis Tag 182) attackenfrei. Im Gegensatz dazu, blieb im Placebo-Arm nur ein Teilnehmer (2,4 %) bis zum Studienende attackenfrei (Tabelle 4-39).

Die Chance, über den gesamten Studienverlauf keine HAE-Attacke zu erleiden war in allen Lanadelumab-Armen statistisch signifikant erhöht gegenüber dem Placebo-Arm ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [32,000 (3,824; 267,81); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [18,000 (2,129; 152,16); 0,001]). Die Behandlung mit Lanadelumab 300 mg alle zwei Wochen zeigte hinsichtlich des Erreichens der Attackenfreiheit die beste Wirksamkeit (Tabelle 4-39).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen*

*quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.1.3.2.5 Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)

Studie	Operationalisierung
HELP	<p>Der allgemeine Gesundheitszustand der Studienteilnehmer wurde mittels der VAS des Messinstruments EQ-5D-5L erhoben.</p> <p>Der EQ-5D-5L ist ein standardisiertes PRO-Instrument, das den allgemeinen Gesundheitszustand von Patienten anhand deskriptiver Fragen aus fünf Kategorien (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) und einer VAS beurteilt. Diese Beurteilung ist unabhängig von der Erkrankung.</p> <p>Von den in der HELP-Studie erfassten Teilen des EQ-5D-5L ist nur die EQ-5D VAS als patientenrelevant anzusehen. Dieser erfasst die Selbsteinschätzung der Gesundheit des Patienten auf einer 20 cm visuellen Analogskala. Die Endpunkte sind der „denkbar bester Gesundheitszustand“ (100 auf der Skala) und der „denkbar schlechteste Gesundheitszustand“ (0 auf der Skala). Die Patienten markieren eine Stelle in der Skala und notieren die markierte Nummer in einem Kästchen. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands.</p> <p>Die EQ-5D VAS wurde von den Teilnehmern der HELP-Studie an Tag 0, Tag 98±3 und 182±3 ausgefüllt. Für Patienten, die im Anschluss nicht an der Open-Label Verlängerungsstudie (HELP-Extension) teilgenommen haben, wurde an Tag 238±3 eine weitere VAS erhoben.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Dargestellt wird die Veränderung der EQ-5D VAS von Baseline bis Behandlungsende als mittlere Differenz.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die EQ-5D VAS ist ein validiertes, krankheitsübergreifendes und häufig verwendetes Prüfinstrument zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands aus Patientensicht (18, 19). Die Rücklaufquote lag bei allen Studienarmen und zu allen Zeitpunkten über 90 % (8), weshalb von einer hohen Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt ausgegangen werden kann.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 15). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als niedrig anzusehen ist.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-42: Ergebnisse des allgemeinen Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungsende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD) <sup>a</sup>	mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>HELP</b>					
Placebo	Baseline: 41/41 (100) Tag 182: 38/41 (92,68)	81,85 (15,7)	84,18 (16,87)	2,05 (18,08)	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	Baseline: 27/27 (100) Tag 182: 26/27 (96,30)	81,22 (12,34)	83,15 (15,20)	2,08 (13,82)	0,02 (-11,58; 11,63)
Lanadelumab 300 mg q4wks	Baseline: 28/29 (96,55) Tag 182: 28/29 (96,55)	82,79 (12,73)	82,46 (19,02)	-0,33 (19,96)	2,39 (-9,09; 13,86)
<p>a: Wenn keine Daten zum Behandlungsende verfügbar waren, wurde der letzte verfügbare Zeitpunkt zur Berechnung der Veränderung zu Baseline verwendet. Der Zeitpunkt musste dafür jedoch mindestens neun Wochen nach Baseline erhoben worden sein. Stand dieser Wert nicht zur Verfügung, wurde die Veränderung zu Baseline nicht berechnet.</p> <p>b: Ergebnisse einer Analyse der Varianz (ANOVA)</p> <p>Quelle: PRO-Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 1.2, Tabelle 1.4, Tabelle 3.2 (8).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Es wurden keine Unterschiede in Bezug auf den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in den verschiedenen Behandlungsarmen im Vergleich zu Placebo festgestellt (Tabelle 4-42).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

**4.3.1.3.3.1 AE-QoL - Mittelwertdifferenzen**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-43: Operationalisierung des AE-QoL - Mittelwertdifferenzen

Studie	Operationalisierung
HELP	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der HELP-Studie über das AE-QoL-Instrument erhoben.</p> <p>Der AE-QoL-Fragebogen ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument, um symptom-spezifische Einschränkungen der Lebensqualität von erwachsenen Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem zu beurteilen (24). Der Fragebogen stand den Studienteilnehmern in der jeweiligen Landessprache zur Verfügung (25). Der Fragebogen kann von den Patienten innerhalb kürzester Zeit (fünf Minuten) zu Hause ausgefüllt werden und beurteilt jeweils die gesundheitsbezogenen Lebensqualität der letzten vier Wochen.</p> <p>Die Antworten für alle 17 Fragen sind als 5-Punkte-Likert-Skala gestaltet, mit den Antwortmöglichkeiten 1 (nie), 2 (selten), 3 (gelegentlich), 4 (oft) und 5 (sehr oft). Es wird ein Gesamtscore und vier Einzelscores für die Domänen Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung berechnet.</p> <p>Der Gesamtscore des AE-QoL setzt sich aus dem Mittelwert aller Items und die Einzelscores aus den Mittelwerten der Items der jeweiligen Domäne zusammen. Die Gesamtscores und Einzelscores der jeweiligen Domänen werden schließlich in Prozente umgerechnet (0-100 %). Höhere Werte weisen auf eine größere Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Erkrankung hin. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich durch eine Verringerung des AE-QoL. Die Einzelscores wurden nicht berechnet wenn mehr als ein Item in einer Domäne fehlt und der Gesamtscore wurde nicht berechnet wenn mehr als 25 % der Items (&gt; vier Items) fehlen (24).</p> <p>Der Fragebogen wurde an Tag 0, Tag 28±3, Tag 56±3, Tag 98±3, Tag 126±3, Tag 154±3 und 182±3 erhoben. Zudem wurde der Fragebogen an Tag 238±3 erhoben, wenn Patienten nicht in die Open-Label Verlängerungsstudie (HELP-Extension) aufgenommen wurden. Das Erhebungsintervall von alle vier Wochen entspricht den Empfehlungen der Literatur den AE-QoL. Dies ist begründet auf Erkenntnisse von anderen Instrumenten zur Erhebung der Lebensqualität wie dem SF-36 (24).</p> <p>Ergebnisdarstellung: Die Mittelwerte des AE-QoL zu Baseline (Tag 0) und Tag 182 sowie die Veränderung des AE-QoL zur Baseline werden dargestellt. Zudem wird die LS Mean Differenz und das Hedges'g dargestellt.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*



Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AE-QoL - Mittelwertdifferenzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der AE-QoL ist ein in der vorliegenden Indikation validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Rücklaufquote lag bei allen Studienarmen und zu allen Zeitpunkten bei durchschnittlich 77,6 % (8), was eine ausreichende Aussagesicherheit der Ergebnisse gewährleistet.

Der Fragebogen ist bisher nur für Erwachsene validiert (24). Die Validität des Fragebogens für Patienten unter 18 Jahren ist bestmöglich gewährleistet, da Betreuungspersonen die jungen Studienteilnehmer bei der Beantwortung des Fragebogens unterstützen. Insgesamt sind zudem nur 10 von 125 (8 %) Studienteilnehmern der HELP-Studie jünger als 18 Jahre.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 15). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig anzusehen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt AE-QoL für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für AE-QoL - Mittelwertdifferenzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs- ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>HELP</b>						
<b>Gesamt</b>						
Placebo	Baseline: 41/41 (100) Tag 182: 38/41 (92,68)	42,79 (17,53)	38,74 (19,69)	-3,83 (14,46)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	Baseline: 27/27 (100) Tag 182: 26/27 (96,30)	43,75 (16,77)	23,02 (20,78)	-20,88 (19,94)	-16,57 (-28,53; -4,62) <b>0,0025</b>	-0,88 (-1,39; -0,37)
Lanadelumab 300 mg q4wks	Baseline: 28/29 (96,55) Tag 182: 28/29 (96,55)	47,50 (21,94)	29,20 (22,65)	-17,95 (21,47)	-12,66 (-24,51; -0,80) <b>0,0315</b>	-0,67 (-1,16; -0,18)
<b>Funktion</b>						
Placebo	Baseline: 41/41 (100) Tag 182: 38/41 (92,68)	43,24 (24,83)	38,16 (26,23)	-4,71 (23,28)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	Baseline: 27/27 (100) Tag 182: 26/27 (96,30)	43,13 (24,09)	7,69 (18,98)	-35,42 (24,84)	-30,55 (-45,07; -16,03) <b>&lt; 0,0001</b>	-1,34 (-1,87; -0,80)

Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs- ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
Lanadelumab 300 mg q4wks	Baseline: 28/29 (96,55) Tag 182: 28/29 (96,55)	44,49 (24,42)	18,97 (24,38)	-24,31 (32,12)	-18,88 (-33,23; -4,52) <b>0,0046</b>	-0,82 <b>(-1,32; -0,33)</b>
<b>Fatigue/Stimmung</b>						
Placebo	Baseline: 41/41 (100) Tag 182: 38/41 (92,68)	40,37 (18,89)	38,68 (22,5)	-1,05 (21,50)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	Baseline: 27/27 (100) Tag 182: 26/27 (96,30)	40,00 (22,27)	25,19 (27,26)	-15,38 (28,91)	-14,00 (-28,84; 0,85) 0,0721	-0,60 (-1,10; -0,10)
Lanadelumab 300 mg q4wks	Baseline: 28/29 (96,55) Tag 182: 28/29 (96,55)	45,18 (25,73)	30,00 (27,55)	-15,00 (22,57)	-12,07 (-26,80; 2,65) 0,1474	-0,51 (-1,00; -0,03)
<b>Angst/Scham</b>						
Placebo	Baseline: 41/41 (100) Tag 182: 38/41 (92,68)	45,22 (21,98)	38,93 (22,91)	-6,36 (16,38)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	Baseline: 27/27 (100) Tag 182: 26/27 (96,30)	51,39 (20,48)	33,97 (27,61)	-17,47 (29,13)	-8,60 (-23,83; 6,64) 0,4582	-0,36 (-0,85; 0,13)
Lanadelumab 300 mg q4wks	Baseline: 28/29 (96,55) Tag 182: 28/29 (96,55)	54,91 (28,01)	37,20 (26,95)	-17,28 (27,46)	-7,30 (-22,44; 7,84) 0,5919	-0,30 (-0,78; 0,18)

Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs-ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>Ernährung</b>						
Placebo	Baseline: 41/41 (100) Tag 182: 38/41 (92,68)	41,16 (28,40)	39,47 (29,71)	-1,97 (18,50)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	Baseline: 27/27 (100) Tag 182: 26/27 (96,30)	31,48 (21,48)	15,38 (24,83)	-15,87 (20,48)	-18,54 (-32,96; -4,12) <b>0,0059</b>	-0,82 (-1,33; -0,32)
Lanadelumab 300 mg q4wks	Baseline: 28/29 (96,55) Tag 182: 28/29 (96,55)	37,05 (33,24)	23,66 (26,86)	-12,96 (32,61)	-13,84 (-28,03; 0,34) 0,0584	-0,61 (-1,10; -0,12)
<p>a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores  Quelle: PRO-Studienbericht (DX-2930-03) und statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03):  Tabelle 1.1, Tabelle 1.3 (8) und Tabelle 3.3 (9).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Der Gesamtscore des AE-QoL ergab eine geringfügige Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (verringerte AE-QoL-Werte) zu Tag 182 im Placebo-Arm, während in den Lanadelumab-Armen eine signifikante Verbesserung des AE-QoL gemessen wurde. Im Vergleich zu Placebo war eine klinisch relevante Verbesserung (gemessen am Hedges'g) bei Patienten, die mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen behandelt wurden feststellbar ([Hedges'g (95 %-KI)]: Lanadelumab 300 mg q2wks [-0,88 (-1,39; -0,37)]; Lanadelumab 300 mg q4wks [-0,67 (-1,16; -0,18)]) (Tabelle 4-45).

Der Einzelscore Funktion zeigte eine im Vergleich zu Placebo signifikante und klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in beiden Lanadelumab-Armen ([Hedges'g (95 %-KI)]: Lanadelumab 300 mg q2wks [-1,34 (-1,87; -0,80)]; Lanadelumab 300 mg q4wks [-0,82 (-1,32; -0,33)]). Die stärkste Verbesserung war bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen, mit einer Reduktion des AE-QoL von 43,13 auf 7,69, zu verzeichnen (Tabelle 4-45).

Bei dem Einzelscore Fatigue/Stimmung kam es zu keiner signifikanten Verbesserung des AE-QoL am Ende der Behandlungsphase ([Hedges'g (95 %-KI)]: Lanadelumab 300 mg q2wks [-0,60 (-1,10; -0,10)]; Lanadelumab 300 mg q4wks [-0,51 (-1,00; -0,03)]). In den Lanadelumab-Armen war jedoch eine deutlich stärkere Reduktion des AE-QoLs am Ende der Behandlungsphase und somit eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Placebo erkennbar. Diese Veränderung des AE-QoL zu Tag 0 betrug -15,38 und -15,00 in den Lanadelumab-Armen im Vergleich zu -1,05 im Placebo-Arm (Tabelle 4-45).

Der Einzelscore Angst und Scham zeigte bei einer Behandlung mit Lanadelumab ebenfalls keine signifikante Verbesserung des AE-QoL zum Ende der Behandlungsphase ([Hedges'g (95 %-KI)]: Lanadelumab 300 mg q2wks [-0,36 (-0,85; 0,13)]; Lanadelumab 300 mg q4wks [-0,30 (-0,78; 0,18)]). Jedoch war auch in diesem Fall eine deutlichere Reduktion um -17,47 und -17,28 in den Lanadelumab-Armen zu erkennen. Die Reduktion im Placebo-Arm betrug nur -6,36 (Tabelle 4-45).

Der Einzelscore Ernährung zeigte bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Placebo ([Hedges'g (95 %-KI)]: Lanadelumab 300 mg q2wks [-0,82 (-1,33; -0,32)]). Bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle vier Wochen kam es ebenfalls zu einer deutlichen Reduktion des AE-QoL im Vergleich zu Tag 0 (-12,96) im Vergleich zu Placebo (-1,97), wobei die Verbesserung nicht signifikant unterschiedlich war. Das Hedges'g (95 %-KI) beträgt -0,61 (-1,10; -0,12) (Tabelle 4-45).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in allen Scores an Tag 182 eine Verbesserung des AE-QoL feststellbar war. Der Effekt war in den Lanadelumab-Armen dabei stets deutlich stärker als im Placebo-Arm. Eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Placebo trat in den Lanadelumab-Armen im Gesamtscore und im Einzelscore Funktion auf. Eine klinisch relevante Verbesserung trat im Gesamtscore für eine Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen auf sowie bei allen Lanadelumab-Behandlungsarmen im Einzelscore Funktion. Im Einzelscore Ernährung war zudem bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Placebo feststellbar (Tabelle 4-45).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.3.2 AE-QoL - Responderanalysen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des AE-QoL - Responderanalysen

Studie	Operationalisierung
HELP	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der HELP-Studie zusätzlich über eine Responderanalyse des AE-QoL erhoben.</p> <p>Die Operationalisierung des AE-QoL wurde bereits in Tabelle 4-43 ausführlich beschrieben. Nachfolgend wird zusätzlich die Operationalisierung der MCID beschrieben.</p> <p>Die MCID beschreibt Veränderungen eines Scores im Rahmen einer Intervention, wobei das Ausmaß der Veränderung bedeutungsvoll für den Patienten ist. Die MCID des AE-QoL-Gesamtscores wurde anhand von 278 Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem ermittelt und beträgt sechs Punkte (26).</p> <p>Ergebnisdarstellung: In der Auswertung wird die Anzahl der Patienten, die eine MCID von sechs Punkten erreicht haben (Responder) sowie die Anzahl der Patienten, die keine MCID von sechs Punkten erreicht haben (Non-Responder), beschrieben. Zudem sind das OD, das RR und die RD im Vergleich zu Placebo dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AE-QoL – Responderanalysen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELP	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der AE-QoL ist ein in der vorliegenden Indikation validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Rücklaufquote lag bei allen Studienarmen und zu allen Zeitpunkten bei durchschnittlich 77,6 % (8), was eine ausreichende Aussagesicherheit der Ergebnisse gewährleistet.

Der Fragebogen ist bisher nur für Erwachsene validiert (24). Die Validität des Fragebogens für Patienten unter 18 Jahren ist bestmöglich gewährleistet, da Betreuungspersonen die jungen Studienteilnehmer bei der Beantwortung des Fragebogens unterstützen. Insgesamt sind zudem nur 10 von 125 (8 %) Studienteilnehmern der HELP-Studie jünger als 18 Jahre.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüffärzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 15). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig anzusehen ist.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt AE-QoL für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-48: Ergebnisse für AE-QoL - Responderanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID=6)

Studienarm	Anzahl an Non-Respondern (MCID=6) n/N (%) <sup>a</sup>	Anzahl an Respondern (MCID=6) n/N (%) <sup>a</sup>	OR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RD (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert
<b>Gesamt</b>					
Placebo	24/38 (63,16)	14/38 (36,84)	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	5/26 (19,23)	21/26 (80,77)	7,20 (2,22; 23,37) <b>&lt; 0,01</b>	2,19 (1,39; 3,46) <b>0,0008</b>	0,44 (0,22; 0,65) <b>&lt; 0,001</b>
Lanadelumab 300 mg q4wks	10/27 (37,04)	17/27 (62,96)	2,91 (1,05; 8,10) <b>0,04</b>	1,71 (1,03; 2,84) <b>0,0383</b>	0,26 (0,02; 0,50) <b>0,0316</b>

Studienarm	Anzahl an Non-Respondern (MCID=6) n/N (%) <sup>a</sup>	Anzahl an Respondern (MCID=6) n/N (%) <sup>a</sup>	OR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RD (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert
<b>Funktion</b>					
Placebo	18/38 (47,37)	20/38 (52,63)	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	5/26 (19,23)	21/26 (80,77)	3,78 (1,18; 12,12) <b>0,03</b>	1,53 (1,08; 2,19) <b>0,0181</b>	0,28 (0,06; 0,50) <b>0,0120</b>
Lanadelumab 300 mg q4wks	6/27 (22,22)	21/27 (77,78)	3,15 (1,04; 9,54) <b>0,004</b>	1,48 (1,03; 2,12) <b>0,0349</b>	0,25 (0,03; 0,47) <b>0,0272</b>
<b>Fatigue/Stimmung</b>					
Placebo	22/38 (57,89)	16/38 (42,11)	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	12/26 (46,15)	14/26 (53,85)	1,60 (0,59; 4,38) 0,36	1,28 (0,76; 2,14) 0,3496	0,12 (-0,13; 0,37) 0,3529
Lanadelumab 300 mg q4wks	9/27 (33,33)	18/27 (66,67)	2,75 (0,98; 7,68) 0,05	1,58 (1,00; 2,50) <b>0,0494</b>	0,25 (0,01; 0,48) <b>0,0424</b>
<b>Angst/Scham</b>					
Placebo	21/38 (55,26)	17/38 (44,74)	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	7/26 (26,92)	19/26 (73,08)	3,35 (1,14; 9,84) <b>0,03</b>	1,63 (1,07; 2,49) <b>0,0231</b>	0,28 (0,05; 0,52) <b>0,0169</b>
Lanadelumab 300 mg q4wks	9/26 (33,33)	18/26 (66,67)	2,47 (0,89; 6,88) 0,08	1,49 (0,96; 2,32) 0,0774	0,22 (-0,02; 0,46) 0,0708
<b>Ernährung</b>					
Placebo	22/38 (57,89)	16/38 (42,11)	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	9 (34,62)	17 (65,38)	2,60 (0,92; 7,30) 0,07	1,55 (0,97; 2,47) 0,0642	0,23 (-0,01; 0,47) 0,0583
Lanadelumab 300 mg q4wks	13/26 (48,15)	14/26 (51,85)	1,48 (0,55; 3,99) 0,44	1,23 (0,73; 2,07) 0,4332	0,10 (-0,15; 0,34) 0,4361



Studienarm	Anzahl an Non-Respondern (MCID=6) n/N (%) <sup>a</sup>	Anzahl an Respondern (MCID=6) n/N (%) <sup>a</sup>	OR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RD (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert
<p>a: Die MCID beschreibt Veränderungen eines Scores im Rahmen einer Intervention, die bedeutungsvoll für den Patienten ist. Die MCID des AE-QoL-Gesamtscores wurde anhand von 278 Patienten ausgewertet und beträgt 6 Punkte (26).</p> <p>Quelle: PRO-Studienbericht (DX-2930-03) und statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 6.1 (a-e) und 6.3 (a-e) (8), Tabelle 6.5 (a-e) und Tabelle 6.6 (a-e) (9).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Responderanalyse für den Gesamtscore zeigt, dass die Anzahl an Respondern (MCID=6) in beiden Lanadelumab-Armen (62,96 % und 80,77 %) signifikant höher ist im Vergleich zu Placebo (36,84 %). Am deutlichsten ist dieser Effekt bei einer Behandlung mit Lanadelumab 300 mg alle zwei Wochen ausgeprägt. Die Chance eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erreichen war in beiden Lanadelumab-Armen im Vergleich mit dem Placebo-Arm signifikant erhöht ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [7,20 (2,22; 23,37); < 0,01]; Lanadelumab 300 mg q4wks: [2,91 (1,05; 8,10); 0,04]) (Tabelle 4-48).

Im Einzelscore Funktion ist die Anzahl an Respondern in den Lanadelumab-Armen ebenfalls durchgängig höher (77,78 % und 80,77 %) im Vergleich zu Placebo (52,63 %). Die Chance eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erreichen war bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei und alle vier Wochen signifikant erhöht ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [3,78 (1,18; 12,12); 0,03]; Lanadelumab 300 mg q4wks: [3,15 (1,04; 9,54); 0,004]) (Tabelle 4-48).

Im Einzelscore Fatigue/Stimmung ist die Anzahl an Respondern in den Lanadelumab-Armen mit 53,85 % und 66,67 % etwas höher als im Placebo-Arm mit 42,11 %. Ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo ergab sich bei einer Behandlung mit 300 mg alle vier Wochen in Bezug auf das RR und die RD ([RR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [1,28 (0,76; 2,14); 0,3496]; Lanadelumab 300 mg q4wks: [1,58 (1,00; 2,50); 0,0494]. Bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen war kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen (Tabelle 4-48).

In Bezug auf Angst und Scham verbesserte sich bei mehr Patienten in den Lanadelumab-Armen (66,67 % und 73,08 %) im Vergleich zu Placebo (44,74 %) die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen ergab sich ein signifikanter Unterschied ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [3,35 (1,14; 9,84); 0,03]; Lanadelumab 300 mg q4wks: [2,47 (0,89; 6,88); 0,08]) (Tabelle 4-48).

Im Einzelscore Ernährung war die Anzahl an Respondern in den Lanadelumab-Armen mit 65,38 % und 51,85 % etwas höher als im Placebo-Arm mit 42,11 %, wobei kein signifikanter Unterschied feststellbar ist (Tabelle 4-48).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Chance eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erreichen, im Gesamtscore und im Einzelscore Funktion in beiden Lanadelumab-Armen signifikant höher ist. In dem Einzelscore Fatigue/Stimmung führte eine Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle vier Wochen (RR und RD) zu einem signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo. Im Einzelscore Angst und Scham war ein signifikanter Unterschied zu Placebo bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen feststellbar.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.4 Nebenwirkungen – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
HELP	<p>Die Erfassung von Nebenwirkungen erfolgte in der HELP-Studie anhand folgender Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• SUE</li> <li>• moderaten oder schweren UE</li> <li>• UE, die zum Abbruch führen</li> <li>• UE, die zum Tod führen</li> <li>• Prüfarzt-bestätigten UE von besonderem Interesse</li> </ul> <p>Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wurde die Gesamtrate aller oben aufgeführten UE sowie die UE klassifiziert nach SOC und PT dargestellt. Bei der Detaildarstellung jeglicher UE wurden ausschließlich die häufigsten (&gt;5 %) UE dargestellt.</p> <p>Die UE wurden zu jedem Untersuchungstermin vom Prüfarzt dokumentiert. Die Klassifizierung von UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 20.0) klassifizierten PT. Zusätzlich wurde die Dauer des Auftretens, die Häufigkeit, der Ausgang, der Schweregrad und die Abhängigkeit des UE vom Studienmedikament festgehalten. Es wurde außerdem vermerkt, ob es sich um ein SUE handelt, welche therapeutischen Maßnahmen ergriffen wurden sowie der Ausgang der Maßnahmen.</p> <p>Der Schweregrad der UE wurde anhand folgender Kriterien beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mild: im Allgemeinen vorübergehend, bedarf keiner speziellen Behandlung und gewöhnlich keine Einschränkung der täglichen Aktivität</li> <li>• moderat: gewöhnlich tritt eine Verbesserung durch einfache therapeutische Maßnahmen ein; beeinträchtigt die tägliche Aktivität</li> <li>• schwer: bedarf intensiver therapeutischer Maßnahmen und verhindert die Ausführung der täglichen Aktivität; mögliche Notwendigkeit von Hospitalisierung</li> </ul> <p>UE sind alle Ereignisse, die mit Beginn der Therapie oder nach Therapiebeginn eintreten oder solche, die schon vor der Therapie eingesetzt haben, sich unter der Therapie jedoch verschlechtern.</p> <p>SUE sind Ereignisse, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder sich in einer angeborenen Fehlbildung (kongenitale Anomalie) bzw. einem Geburtsfehler äußern.</p> <p>Als UE von besonderem Interesse sind im Protokoll Überempfindlichkeiten, Hyperkoagulationen und Blutungen definiert.</p> <p>HAE-Attacken wurde während dem gesamten Beobachtungszeitraum auch als UE aufgenommen. Es wurden jedoch separate Analysen durchgeführt, bei denen HAE-Attacken nicht als Nebenwirkungen gezählt werden, weshalb eine Verzerrung durch die Erfassung von HAE-Symptomen als Nebenwirkungen ausgeschlossen ist.</p> <p>Ergebnisdarstellung: In der Auswertung wird die Anzahl der Patienten mit UE beschrieben. Zudem sind das OD, das RR und die RD im Vergleich zu Placebo dargestellt.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HELP	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Daten zu den UE wurden verblindet erhoben und von den behandelnden Prüfarzten gemäß der MedDRA (Version 20.0) klassifizierten PT kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 15). Der primäre Endpunkt, HAE-Attacken wurde auch als UE aufgenommen. Es wurden jedoch Analysen durchgeführt, bei denen HAE-Attacken nicht als Nebenwirkungen aufgeführt wurden, weshalb eine Verzerrung durch die Erfassung von HAE-Symptomen als Nebenwirkungen ausgeschlossen ist.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Übersicht über unerwünschte Ereignisse**Tabelle 4-51: Übersicht über UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
(ausgenommen HAE-Attacken-bezogene Ereignisse)

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>HELP</b>						
<b>jegliche UE</b>						
Placebo	41	31 (75,6)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	26 (96,3)	8,387 (1,006; 69,921)	1,274 (1,054; 1,538)	0,207 (0,057; 0,356)	<b>0,040</b>
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	25 (86,2)	2,016 (0,564; 7,205)	1,140 (0,909; 1,430)	0,106 (-0,076; 0,288)	0,368
<b>jegliche SUE</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	3 (10,3)	10,962 (0,544; 220,844)	9,800 (0,525; 182,782)	0,103 (-0,007; 0,214)	0,067
<b>alle moderaten oder schweren UEs</b>						
Placebo	41	23 (56,1)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	19 (70,4)	1,859 (0,663; 5,211)	1,254 (0,871; 1,807)	0,143 (-0,087; 0,372)	0,310
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	16 (55,2)	0,963 (0,370; 2,508)	0,984 (0,643; 1,505)	-0,009 (-0,246; 0,227)	1,000
<b>UE, die zum Abbruch führen</b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,491 (0,019; 12,498)	0,500 (0,021; 11,841)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	1,429 (0,086; 23,813)	1,414 (0,092; 21,693)	0,010 (-0,071; 0,092)	1,000

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>UE, die zum Tod führen</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
<b>alle Prüfarzt-bestätigten UE von besonderem Interesse</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	3 (11,1)	11,857 (0,587; 239,343)	10,500 (0,564; 195,532)	0,111 (-0,007; 0,230)	0,058
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.  b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.  Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.  Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6035.3 (7).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-51 gibt eine Übersicht über die UE während der Behandlungsphase. Fast alle Patienten in den Lanadelumab-Armen (86,2 % und 96,3 %) hatten ein UE. Im Placebo-Arm war der prozentuale Anteil mit 75,6 % etwas geringer. Bei 26 von 27 Teilnehmern im 300 mg q2wks-Arm, 25 von 29 Teilnehmern im 300 mg q4wks-Arm und 31 von 41 Teilnehmern im Placebo-Arm traten UEs auf. Für eine Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [8,387 (1,006; 69,921); 0,040]; Lanadelumab 300 mg q4wks [2,016 (0,564; 7,205); 0,368]) (Tabelle 4-51).

Insgesamt traten nur bei vier Studienteilnehmern SUE auf. Bei einem Patienten im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm und drei Patienten im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm trat eine SUE auf. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Lanadelumab und Placebo beobachtet werden ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [4,698 (0,184; 119,661); 0,397]; Lanadelumab 300 mg q4wks [10,962 (0,544; 220,844); 0,067]) (Tabelle 4-51).

Moderate oder schwere UE traten bei insgesamt 19 Studienteilnehmern (70,4 %) bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen und bei 16 Studienteilnehmern (55,2 %) bei einer Behandlung alle vier Wochen auf. Im Placebo-Arm waren 23 Teilnehmer (56,1 %) betroffen, weshalb sich kein signifikanter Unterschied ergibt ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [1,859 (0,663; 5,211); 0,310]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,963 (0,370; 2,508); 1,000]) (Tabelle 4-51).

UE, die zum Abbruch der Therapie führten, traten bei keinem Patienten im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm, einem Patienten im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm und bei einem Patienten im Placebo-Arm auf, was zu keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo führt ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,491 (0,019; 12,498); 1,000]; Lanadelumab 300 mg q4wks [1,429 (0,086; 23,813); 1,000]) (Tabelle 4-51).

Es gab keine UE, die zum Tod der Studienteilnehmer führten (Tabelle 4-51).

Prüfarzt-bestätigte UE von besonderem Interesse, traten bei drei Patienten im 300 mg q2wks-Arm und einem Patienten im 300 mg q4wks-Arm auf. Der Unterschied zum Placebo-Arm war nicht signifikant ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [11,857 (0,587; 239,343); 0,058]; Lanadelumab 300 mg q4wks [4,368 (0,172; 111,089); 0,414]) (Tabelle 4-51).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lanadelumab und Placebo gibt. Lanadelumab weist demnach ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf.

#### **Detaildarstellung der häufigsten (5 %) UE nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse)**

Tabelle 4-52: Detaildarstellung der häufigsten (5 %) UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse)

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>HELP</b>						
<b><u>Augenerkrankungen (SOC)</u></b>						
Placebo	41	3 (7,3)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	3 (11,1)	1,583 (0,295; 8,495)	1,519 (0,331; 6,976)	0,038 (-0,105; 0,181)	0,675
Lanadelumab 300 mg q4wks	28	1 (3,4)	0,452 (0,045; 4,581)	0,471 (0,052; 4,307)	-0,039 (-0,142; 0,065)	0,637



Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)</b>						
Placebo	41	11 (26,8)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	7 (25,9)	0,955 (0,317; 2,878)	0,966 (0,428; 2,180)	-0,009 (-0,223; 0,205)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	2 (6,9)	0,202 (0,041; 0,994)	0,257 (0,062; 1,074)	-0,199 (-0,363; -0,035)	0,059
<b>Erbrechen (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2 (7,4)	8,137 (0,375; 176,374)	7,500 (0,374; 150,412)	0,074 (-0,025; 0,173)	0,154
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b.
<b>Schmerzen Oberbauch (PT)</b>						
Placebo	41	3 (7,3)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,200 (0,010; 4,030)	0,214 (0,012; 3,990)	-0,073 (-0,153; 0,007)	0,271
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,186 (0,009; 3,751)	0,200 (0,011; 3,730)	-0,073 (-0,153; 0,007)	0,261
<b>Parästhesie oral (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0;0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2 (7,4)	8,137 (0,375; 176,374)	7,500 (0,374; 150,412)	0,074 (-0,025; 0,173)	0,154
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b.
<b>allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>						
Placebo	41	14 (34,1)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	15 (55,6)	2,411 (0,890; 6,530)	1,627 (0,946; 2,799)	0,214 (-0,023; 0,451)	0,132

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	14 (48,3)	1,800 (0,680; 4,764)	1,414 (0,801; 2,495)	0,141 (-0,091; 0,374)	0,322
<b>Schmerzen an der Injektionsstelle (PT)</b>						
Placebo	41	12 (29,3)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	14 (51,9)	2,603 (0,947; 7,154)	1,772 (0,973; 3,224)	0,226 (-0,009; 0,460)	0,077
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	9 (31,0)	1,088 (0,386; 3,062)	1,060 (0,515; 2,182)	0,018 (-0,201; 0,236)	1,000
<b>Erythem an der Injektionsstelle (PT)</b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2 (7,4)	3,200 (0,276; 37,154)	3,037 (0,289; 31,870)	0,050 (-0,060; 0,159)	0,558
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	2 (6,9)	2,963 (0,256; 34,322)	2,828 (0,269; 29,734)	0,045 (-0,059; 0,148)	0,566
<b>Blauer Fleck an der Injektionsstelle (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	2 (6,9)	7,545 (0,349; 163,255)	7,000 (0,349; 140,599)	0,069 (-0,023; 0,161)	0,168
<b>Beschwerden an der Injektionsstelle (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	2 (6,9)	7,545 (0,349; 163,255)	7,000 (0,349; 140,599)	0,069 (-0,023; 0,161)	0,168
<b>Hämatom an der Verabreichungsstelle (PT)</b>						
Placebo	41	3 (7,3)	-	-	-	-

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	0,487 (0,048; 4,945)	0,506 (0,056; 4,616)	-0,036 (-0,143; 0,071)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	0,452 (0,045; 4,581)	0,471 (0,052; 4,307)	-0,039 (-0,142; 0,065)	0,637
<b>Blutungen an der Injektionsstelle (PT)</b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2 (7,4)	3,200 (0,276; 37,154)	3,037 (0,289; 31,870)	0,050 (-0,060; 0,159)	0,558
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
<b>Jucken an der Injektionsstelle (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	2 (6,9)	7,545 (0,349; 163,255)	7,000 (0,349; 140,599)	0,069 (-0,023; 0,161)	0,168
<b>Ermüdung (PT)</b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2 (7,4)	3,200 (0,276; 37,154)	3,037 (0,289; 31,870)	0,050 (-0,060; 0,159)	0,558
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
<b>Erkrankungen des Immunsystems (SOC)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	4 (14,8)	15,894 (0,819; 308,324)	13,500 (0,756; 241,057)	0,148 (0,819; 308,324)	<b>0,022</b>
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</b>						
Placebo	41	21 (51,2)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	17 (63,0)	1,619 (0,600; 4,368)	1,229 (0,811; 1,863)	0,117 (-0,120; 0,355)	0,455
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	14 (48,3)	0,889 (0,343; 2,302)	0,943 (0,583; 1,524)	-0,029 (-0,267; 0,208)	1,000
<b>virale Infektion der oberen Atemwege (PT)</b>						
Placebo	41	11 (26,8)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	10 (37,0)	1,604 (0,565; 4,551)	1,380 (0,682; 2,795)	0,102 (-0,125; 0,329)	0,428
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	7 (24,1)	0,868 (0,290; 2,596)	0,900 (0,396; 2,042)	-0,027 (-0,233; 0,180)	1,000
<b>Infektion der oberen Atemwege (PT)</b>						
Placebo	41	2 (4,9)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2 (7,4)	1,560 (0,206; 11,798)	1,519 (0,227; 10,141)	0,025 (-0,093; 0,144)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	2 (6,9)	1,444 (0,192; 10,894)	1,414 (0,211; 9,466)	0,020 (-0,093; 0,134)	1,000
<b>Sinusitis (PT)</b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2 (7,4)	3,200 (0,276; 37,154)	3,037 (0,289; 31,870)	0,050 (-0,060; 0,159)	0,558
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
<b>Hordeolum (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2 (7,4)	8,137 (0,375; 176,374)	7,500 (0,374; 150,412)	0,074 (-0,025; 0,173)	0,154

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b.
<b>Rhinitis (PT)</b>						
Placebo	41	2 (4,9)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,287 (0,013; 6,220)	0,300 (0,015; 6,016)	-0,049 (-0,115; 0,017)	0,514
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	2 (6,9)	1,444 (0,192; 10,894)	1,414 (0,211; 9,466)	0,020 (-0,093; 0,134)	1,000
<b><u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</u></b>						
Placebo	41	9 (22,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	4 (14,8)	0,618 (0,170; 2,255)	0,675 (0,231; 1,973)	-0,071 (-0,256; 0,113)	0,542
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	3 (10,3)	0,410 (0,101; 1,673)	0,471 (0,140; 1,592)	-0,116 (-0,284; 0,052)	0,335
<b>Schmerz während eines Eingriffes (PT)</b>						
Placebo	41	4 (9,8)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	0,356 (0,038; 3,369)	0,380 (0,045; 3,216)	-0,061 (-0,176; 0,055)	0,641
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	0,330 (0,035; 3,121)	0,353 (0,042; 3,001)	-0,063 (-0,176; 0,049)	0,395
<b><u>Untersuchungen (SOC)</u></b>						
Placebo	41	3 (7,3)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2 (7,4)	1,013 (0,158; 6,503)	1,012 (0,181; 5,665)	0,001 (-0,126; 0,128)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	2 (6,9)	0,938 (0,147; 6,003)	0,943 (0,168; 5,289)	-0,004 (-0,126; 0,118)	1,000
<b><u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</u></b>						
Placebo	41	6 (14,6)	-	-	-	-

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	6 (22,2)	1,667 (0,475; 5,842)	1,519 (0,546; 4,220)	0,076 (-0,115; 0,266)	0,520
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	3 (10,3)	0,673 (0,154; 2,945)	0,707 (0,192; 2,598)	-0,043 (-0,198; 0,112)	0,726
<b>Myalgie (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	3 (11,1)	11,857 (0,587; 239,343)	10,500 (0,564; 195,532)	0,111 (-0,007; 0,230)	0,058
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b.
<b>Nackenschmerzen (PT)</b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2 (7,4)	3,200 (0,276; 37,154)	3,037 (0,289; 31,870)	0,050 (-0,060; 0,159)	0,558
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
<b>Arthralgie (PT)</b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,491 (0,019; 12,498)	0,500 (0,021; 11,841)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	2 (6,9)	2,963 (0,256; 34,322)	2,828 (0,269; 29,734)	0,045 (-0,059; 0,148)	0,566
<b>Rückenschmerzen (PT)</b>						
Placebo	41	4 (9,8)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	0,356 (0,038; 3,369)	0,380 (0,045; 3,216)	-0,061 (-0,176; 0,055)	0,641
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,141 (0,007; 2,729)	0,156 (0,009; 2,782)	-0,098 (-0,188; -0,007)	0,136

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)</b>						
Placebo	41	3 (7,3)		-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,200 (0,010; 4,030)	0,214 (0,012; 3,990)	-0,073 (-0,153; 0,007)	0,271
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,186 (0,009; 3,751)	0,200 (0,011; 3,730)	-0,073 (-0,153; 0,007)	0,261
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>						
Placebo	41	14 (34,1)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	11 (40,7)	1,326 (0,486; 3,615)	1,193 (0,640; 2,224)	0,066 (-0,169; 0,301)	0,615
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	9 (31,0)	0,868 (0,314; 2,401)	0,909 (0,456; 1,811)	-0,031 (-0,253; 0,191)	1,000
<b>Kopfschmerz (PT)</b>						
Placebo	41	8 (19,5)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	9 (33,3)	2,063 (0,678; 6,272)	1,708 (0,753; 3,876)	0,138 (-0,077; 0,353)	0,256
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	5 (17,2)	0,859 (0,250; 2,955)	0,884 (0,321; 2,429)	-0,023 (-0,206; 0,161)	1,000
<b>Schwindelgefühl (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	3 (10,3)	10,962 (0,544; 220,844)	9,800 (0,525; 182,782)	0,103 (-0,007; 0,214)	0,067
<b>Migräne (PT)</b>						
Placebo	41	4 (9,8)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,152 (0,008; 2,932)	0,167 (0,009; 2,976)	-0,098 (-0,188; -0,007)	0,146

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,141 (0,007; 2,729)	0,156 (0,009; 2,782)	-0,098 (-0,188; -0,007)	0,136
<b>psychiatrischen Erkrankungen (SOC)</b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2 (7,4)	3,200 (0,276; 37,154)	3,037 (0,289; 31,870)	0,050 (-0,060; 0,159)	0,558
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	1,429 (0,086; 23,813)	1,414 (0,092; 21,693)	0,010 (-0,071; 0,092)	1,000
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)</b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,491 (0,019; 12,498)	0,500 (0,021; 11,841)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)</b>						
Placebo	41	7 (17,1)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	3 (11,1)	0,607 (0,142; 2,588)	0,651 (0,184; 2,300)	-0,060 (-0,225; 0,106)	0,729
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	4 (13,8)	0,777 (0,205; 2,946)	0,808 (0,260; 2,508)	-0,033 (-0,203; 0,138)	1,000
<b>Schmerzen im Oropharynx (PT)</b>						
Placebo	41	3 (7,3)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	0,487 (0,048; 4,945)	0,506 (0,056; 4,616)	-0,036 (-0,143; 0,071)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,186 (0,009; 3,751)	0,200 (0,011; 3,730)	-0,073 (-0,153; 0,007)	0,261



Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</b>						
Placebo	41	7 (17,1)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	5 (18,5)	1,104 (0,311; 3,918)	1,085 (0,383; 3,068)	0,014 (-0,172; 0,201)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	6 (20,7)	1,267 (0,377; 4,258)	1,212 (0,454; 3,233)	0,036 (-0,151; 0,223)	0,761
<b>Ausschlag (PT)</b>						
Placebo	41	2 (4,9)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,287 (0,013; 6,220)	0,300 (0,015; 6,016)	-0,049 (-0,115; 0,017)	0,514
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	3 (10,3)	2,250 (0,351; 14,406)	2,121 (0,378; 11,900)	0,055 (-0,074; 0,184)	0,642
<b>Kontaktdermatitis (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	2 (6,9)	7,545 (0,349; 163,255)	7,000 (0,349; 140,599)	0,069 (-0,023; 0,161)	0,168
<b>Pruritus (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2 (7,4)	8,137 (0,375; 176,374)	7,500 (0,374; 150,412)	0,074 (-0,025; 0,173)	0,154
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b.
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.  b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.  Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.  Quelle: Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03): r6051.1 und r6067.5 (7).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Am häufigsten traten UE aus der SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. Diese UE wurden im Placebo-Arm von 34,1 % der Studienteilnehmer berichtet, in den Lanadelumab-Armen war dies bei 55,6 % (300 mg q2wks) bzw. bei 48,3 % (300 mg q4wks) der Studienteilnehmer der Fall. In der SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ war jedoch insgesamt kein signifikanter Unterschied feststellbar (Tabelle 4-52).

Weiterhin traten häufig UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ auf. Es war jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Lanadelumab-Behandlungsarmen und Placebo feststellbar.

UE in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ traten nur im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm auf, wodurch sich ein signifikanter Unterschied zu Placebo ergibt ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [15,894 (0,819; 308,324); 0,022]) (Tabelle 4-52). Insgesamt waren nur vier Patienten betroffen. Bei genauer Betrachtung der zugehörigen PTs zeigte sich, dass jeweils nur ein Patient eine Pflanzenallergie, eine Arzneimittel-unverträglichkeit, eine Unverträglichkeit und eine saisonale Allergie hatte. Da bezogen auf die PTs jeweils nur ein Patient betroffen war ist nicht von einem erhöhten Schadenspotential durch Lanadelumab auszugehen.

Generell konnte bis auf die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen und dem Placebo-Arm im Hinblick auf das Auftreten der häufigsten (5 %) UE beobachtet werden (Tabelle 4-52).

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen weisen zusammengefasst darauf hin, dass es sich bei den häufig aufgetretenen UEs um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen handelt und eine Behandlung mit Lanadelumab nicht mit einem erhöhten Schadenspotenzial verbunden ist.

**Detaildarstellung schwerer UE nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse)**

Tabelle 4-53: Detaildarstellung schwere UE nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>HELP</b>						
<b><u>allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</u></b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,491 (0,019; 12,498)	0,500 (0,021; 11,841)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
<b><u>Schmerzen an der Injektionsstelle (PT)</u></b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,491 (0,019; 12,498)	0,500 (0,021; 11,841)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
<b><u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</u></b>						
Placebo	41	2 (4,9)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	0,750 (0,065; 8,702)	0,759 (0,072; 7,968)	-0,012 (-0,109; 0,085)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	0,696 (0,060; 8,063)	0,707 (0,067; 7,434)	-0,014 (-0,108; 0,079)	1,000
<b><u>Infektion der Katheterstelle (PT)</u></b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Pyelonephritis (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b>Zellulitis (PT)</b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,491 (0,019; 12,498)	0,500 (0,021; 11,841)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
<b>Tonsillitis (PT)</b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,491 (0,019; 12,498)	0,500 (0,021; 11,841)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
<b>Wadenbeinfraktur (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
<b>Untersuchungen (SOC)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b>Alaninaminotransferase erhöht (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b>Aspartataminotransferase erhöht (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b>Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b>Radikulopathie der Halswirbel (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b>psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b>Bipolar-II-Störung (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (SOC)</b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,491 (0,019; 12,498)	0,500 (0,021; 11,841)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
<b>Nephrolithiasis (PT)</b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,491 (0,019; 12,498)	0,500 (0,021; 11,841)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.  b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.  Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.  Schwere UE bedürfen intensiver therapeutischer Maßnahmen und verhindert die Ausführung der täglichen Aktivität und es besteht die mögliche Notwendigkeit einer Hospitalisierung.  Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03) :Tabelle r6035.5 (7).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Schwere UE traten in einer annähernd gleichen Häufigkeit in den Lanadelumab-Armen und dem Placebo-Arm auf. Signifikante Unterschiede im Vergleich zu Placebo waren nicht zu beobachten. Generell war das Auftreten von schweren UE in den Interventionsarmen und im Placebo-Arm sehr selten und betraf stets nur einen Studienteilnehmer (Tabelle 4-53).

**Detaildarstellung SUE nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse)**

Tabelle 4-54: Detaildarstellung SUE nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>HELP</b>						
<b><u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</u></b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b><u>Infektion der Katheterstelle (PT)</u></b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
<b><u>Pyelonephritis (PT)</u></b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b><u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)</u></b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b><u>Meniskusverletzung (PT)</u></b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414



Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>psychiatrische Erkrankungen (SOC)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b>Bipolar-II-Störung (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.  b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.  Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.  SUE sind Ereignisse, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder sich in einer angeborenen Fehlbildung (Kongenitale Anomalie) bzw. einem Geburtsfehler äußern.  Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6035.6 (7).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Im Placebo-Arm traten keine SUEs auf (Tabelle 4-54).

Im 300 mg q2wks-Arm trat bei einem Studienteilnehmer eine Infektion der Katheterstelle auf. Im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm traten bei jeweils einem Studienteilnehmer eine Pyelonephritis, eine Meniskusverletzung und eine Bipolar-II-Störung auf (Tabelle 4-54).

Generell war das Auftreten von SUE in den Interventionsarmem sehr selten und es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Lanadelumab und Placebo festgestellt werden (Tabelle 4-54).

**Detaildarstellung UE, die zum Abbruch führen nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse)**

Tabelle 4-55: Detaildarstellung UE, die zum Abbruch führen nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>HELP</b>						
<b><u>Untersuchung (SOC)</u></b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b><u>Aspartataminotransferase erhöht<sup>c</sup> (PT)</u></b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b><u>Alaninaminotransferase erhöht<sup>c</sup> (PT)</u></b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b><u>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</u></b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,491 (0,019; 12,498)	0,500 (0,021; 11,841)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Spannungskopfschmerz (PT)</b>						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,491 (0,019; 12,498)	0,500 (0,021; 11,841)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>c: Die erhöhten Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) Werte betreffen den gleichen Patienten.</p> <p>Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.</p> <p>Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6035.7 (7).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Zwei Studienteilnehmer zeigten UE, die zu einem Abbruch der Therapie führten (Tabelle 4-55).

Ein Studienteilnehmer im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm hatte erhöhte ALT und AST-Werte, weshalb die Therapie abgebrochen wurde. Ein Studienteilnehmer im Placebo-Arm hatte Spannungskopfschmerzen und die Studientherapie wurde aufgrund einer nötigen Behandlung mit anderen Medikamenten abgebrochen (Tabelle 4-55).

**Detaildarstellung UE von besonderem Interesse nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse)**

Tabelle 4-56: Detaildarstellung von UE von besonderem Interesse nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>HELP</b>						
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
<b>Anämie mikrozytär (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	<b>0,037</b>
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
<b>allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<b>Erythem an der Injektionsstelle (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Reaktionen an der Injektionsstelle (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
<b>Erkrankungen des Immunsystems (SOC)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
<b>Überempfindlichkeit (PT)</b>						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.  b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.  Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.  UE von besonderem Interesse werden vom Prüfarzt ermittelt. Als UE von besonderem Interesse sind im Protokoll als Überempfindlichkeiten, Hyperkoagulationen und Blutungen definiert.  Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6035.8 (7).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

UE von besonderem Interesse traten im Placebo-Arm nicht auf (Tabelle 4-56).

Bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle vier Wochen trat bei einem Patienten ein Erythem an der Injektionsstelle auf. Bei einer Behandlung mit Lanadelumab alle zwei Wochen trat bei jeweils einem Patienten eine mikrozytäre Anämie, eine Reaktion an der Injektionsstelle und eine Überempfindlichkeit an der Injektionsstelle auf (Tabelle 4-56).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Auftreten von UEs von besonderem Interesse im Interventionsarm sehr selten und im Placebo-Arm gar nicht auftrat.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Der Bewertung liegt nur eine RCT zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik, finden sich nachfolgend die Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen. Die p-Werte der betrachteten Interaktionsterme sind in Tabelle 4-57 bis Tabelle 4-62 dargestellt.

Die in der VerFO geforderten Subgruppenanalysen zu Geschlecht, Alter und Zentrums- und Ländereffekte (hier: geografische Region) wurden durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere bzw. –stadium konnte nicht durchgeführt werden, da es aufgrund der Heterogenität der Symptomatik keine klassische Einteilung der HAE-Erkrankung in Schweregrade gibt. Zudem wurden alle Subgruppenanalysen mit den entsprechend definierten Trennpunkten dargestellt, die im Studienprotokoll prä-spezifiziert waren. Eine Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn gemäß IQWiG-Methodenpapier 5.0 eine Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind (12).

Die Reihenfolge der dargestellten Endpunkte entspricht der Reihenfolge der Darstellung der Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3. Für diese Endpunkte werden die Ergebnisse in den Interaktionsterm-Tabellen stratifiziert nach folgenden Eigenschaften dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5):

- Alter (< 18 Jahre; 18 Jahre bis < 40 Jahre; 40 Jahre bis < 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (weiß; andere)

- Gewicht (< 50 kg; 50 kg bis < 75 kg; 75 kg bis < 100 kg;  $\geq$  100 kg)
- BMI (< 18,5 kg/m<sup>2</sup>; 18,5 kg/m<sup>2</sup> bis < 25 kg/m<sup>2</sup>; 25 kg/m<sup>2</sup> bis < 30 kg/m<sup>2</sup>;  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>)
- HAE-Attackenrate während der Run-in Periode [Attacken/4 Wochen] (1 bis < 2; 2 bis < 3;  $\geq$  3)
- HAE-Typ (Typ I; Typ II; nicht spezifiziert)
- geografische Region (USA; Kanada; Jordanien; Europa)
- Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung (C1-INH; orale Therapie; C1-INH und orale Therapie; keine Langzeitprophylaxe)
- Historie von laryngealen HAE-Attacken (ja; nein)

Im Folgenden werden die Übersichtstabellen mit den Interaktionstermen dargestellt, die für jeden Lanadelumab-Behandlungsarm einzeln berechnet wurden. Bei Subgruppenergebnissen mit signifikantem Interaktionstest ( $p \leq 0,05$ ) werden Detailtabellen dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass bei einigen Detailanalysen die Patientenzahl sehr gering ist und die Subgruppenanalysen deshalb wenig aussagekräftig sind.



**p-Werte der Interaktionstests für alle Morbiditäts-Endpunkte**

Tabelle 4-57: p-Werte der Interaktionstests für alle Morbiditäts-Endpunkte – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo

Endpunkt	Interaktions-p-Wert <sup>b</sup> – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode <sup>e</sup>	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studienrandomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
Anzahl an HAE-Attacken <sup>a,b</sup>	0,562	0,615	0,514	0,373	0,558	0,804	0,364	n. b.	0,698	0,632
Anzahl an HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern <sup>a,b</sup>	0,639	0,716	0,713	0,201	0,418	0,555	0,512	n. b.	0,551	0,414
Anzahl an moderaten bis schweren HAE-Attacken <sup>a,b</sup>	0,651	0,586	0,738	0,199	0,330	0,351	0,637	n. b.	0,102	0,430
Anzahl an HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme resultieren <sup>a,b</sup>	n. b.	0,129	n. b.	n. b.	n. b.	0,322	1,000	n. b.	n. b.	0,495
Anzahl an laryngealen HAE-Attacken <sup>a,b</sup>	0,226	0,219	n. b.	0,419	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	0,343
Zeit bis zur ersten Attacke nach Tag 0 <sup>a,c</sup>	0,770	0,335	0,988	0,134	0,238	0,980	0,203	0,846	0,723	0,550
Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 70 <sup>a,c</sup>	0,319	0,837	0,991	0,388	0,159	0,224	0,196	0,994	0,355	0,561
Erreichen einer $\geq 50$ -prozentigen Reduktion der HAE-Attacken ab der Run-in Periode <sup>a,d</sup>	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000	0,999	0,997	0,999	1,000	0,999
Erreichen einer $\geq 90$ -prozentigen Reduktion der HAE-Attacken ab der Run-in Periode <sup>a,d</sup>	0,996	0,896	0,961	0,997	0,995	0,988	0,980	0,987	0,977	0,975
Erreichen einer HAE-Attackenfreiheit <sup>a,d</sup>	0,218	0,298	0,974	0,349	0,431	0,510	0,072	0,116	0,346	0,373

Endpunkt	Interaktions-p-Wert <sup>b</sup> – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode <sup>e</sup>	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
EQ-5D VAS <sup>f</sup>	0,184	0,665	0,881	0,746	0,936	0,537	0,401	0,910	0,129	0,498

a: Bei den HAE-Attacken handelt es sich um Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken.  
 b: Interaktions p-Wert: Ergebnisse eines Likelihood-Verhältnistests unter Verwendung eines Poisson Regressionsmodell mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe, Subgruppe nach Behandlungsgruppe und normalisierter Baseline-Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus der Beobachtungszeitraum jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Der paarweise Interaktionstest beinhaltet eine Lanadelumab-Behandlungsgruppe und die Placebo-Gruppe zur jeweils selben Zeit.  
 c: Ergebnisse eines proportionalen Hazard-Modells mit Bezeichnungen für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und die Subgruppe nach Interaktion der Behandlungsgruppe. Der paarweise Interaktionstest beinhaltet eine Lanadelumab-Behandlungsgruppe und die Placebo-Gruppe zur jeweils selben Zeit.  
 d: Ergebnisse eines logistischen Modells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und die Subgruppe nach Behandlungsgruppe.  
 e: Attacken/4 Wochen  
 f: Ergebnisse einer ANOVA Typ III, F-Test mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und Subgruppe nach Behandlungsgruppe. Die Ergebnisse der Veränderung des AE-QoL wurden alle auf Normalität geprüft.  
 Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6066.2.1, r6066.2.2, r6066.2.3, r6066.2.4, r6066.2.5, r6066.5.1, r6066.5.2, r6066.5.3, r6066.7.1, r6066.7.2 (7).  
 Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle r6066.1.2.7 (9).  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-58: p-Werte der Interaktionstests für alle Morbiditäts-Endpunkte – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo

Endpunkt	Interaktions-p-Wert <sup>b</sup> – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode <sup>e</sup>	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
Anzahl an HAE-Attacken <sup>a,b</sup>	0,664	0,231	0,422	0,434	0,481	0,770	0,746	n. b.	0,893	<b>0,033</b>
Anzahl an HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern <sup>a, b</sup>	0,872	0,982	0,263	0,112	0,105	0,610	0,776	n. b.	0,875	0,091
Anzahl an moderaten bis schweren HAE-Attacken <sup>a, b</sup>	0,960	0,577	0,297	0,351	0,340	0,710	0,621	n. b.	n. b.	0,363
Anzahl an HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhaus-aufnahme resultieren <sup>a, b</sup>	n. b.	0,170	1,000	n. b.	n. b.	0,461	n. b.	n. b.	n. b.	<b>0,050</b>
Anzahl an laryngealen HAE-Attacken <sup>a, b</sup>	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	<b>0,030</b>	n. b.	n. b.	n. b.	0,984
Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 0 <sup>a, c</sup>	0,414	0,751	0,099	0,127	0,620	0,917	0,929	0,538	0,926	<b>0,020</b>
Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 70 <sup>a, c</sup>	0,488	0,926	0,669	0,301	0,136	0,433	0,816	0,494	0,373	0,423
Erreichen einer $\geq$ 50-prozentigen Reduktion der HAE-Attacken ab der Run-in Periode <sup>a, d</sup>	1,000	1,000	0,998	1,000	1,000	0,999	0,996	1,000	1,000	0,999
Erreichen einer $\geq$ 90-prozentigen Reduktion der HAE-Attacken ab der Run-in Periode <sup>a, d</sup>	0,996	0,403	0,982	0,999	0,995	0,999	0,975	0,999	0,921	0,973
Erreichen einer HAE-Attackenfreiheit <sup>a, d</sup>	0,530	0,538	0,153	0,188	0,817	0,713	0,368	0,200	0,816	<b>0,037</b>
EQ-5D VAS <sup>f</sup>	0,942	0,938	0,665	0,662	0,988	0,403	0,116	0,786	0,275	0,991

Endpunkt	Interaktions-p-Wert <sup>b</sup> – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode <sup>e</sup>	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
<p>a: Bei den HAE-Attacken handelt es sich um Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken.</p> <p>b: Interaktions p-Wert: Ergebnisse eines Likelihood-Verhältnistests unter Verwendung eines Poisson Regressionsmodell mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe, Subgruppe nach Behandlungsgruppe und normalisierter Baseline-Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus der Beobachtungszeitraum jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Der paarweise Interaktionstest beinhaltet eine Lanadelumab-Behandlungsgruppe und die Placebo-Gruppe zur jeweils selben Zeit.</p> <p>c: Ergebnisse eines proportionalen Hazard-Modells mit Bezeichnungen für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und die Subgruppe nach Interaktion der Behandlungsgruppe. Der paarweise Interaktionstest beinhaltet eine Lanadelumab-Behandlungsgruppe und die Placebo-Gruppe zur jeweils selben Zeit.</p> <p>d: Ergebnisse eines logistischen Modells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und die Subgruppe nach Behandlungsgruppe.</p> <p>e: Attacken/4 Wochen</p> <p>f: Ergebnisse einer ANOVA Typ III, F-Test mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und Subgruppe nach Behandlungsgruppe. Die Ergebnisse der Veränderung des AE-QoL wurden alle auf Normalität geprüft.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6066.2.1, r6066.2.2, r6066.2.3, r6066.2.4, r6066.2.5, r6066.5.1, r6066.5.2, r6066.5.3, r6066.7.1, r6066.7.2 (7).</p> <p>Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle r6066.1.2.7 (9).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

**p-Werte der Interaktionstests des AE-QoL (Mittelwertdifferenzen und Responderanalyse)**

Tabelle 4-59: p-Werte der Interaktionstests des AE-QoL – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo

Endpunkt	Interaktions-p-Wert – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
<b>Mittelwertdifferenzen<sup>a</sup></b>										
Gesamt	0,603	0,091	0,412	0,470	0,848	0,539	0,479	0,170	0,738	<b>0,009</b>
Funktion	0,426	0,599	0,531	0,601	0,917	0,205	0,311	0,516	0,600	<b>0,049</b>
Fatigue/Stimmung	0,993	0,466	0,906	0,677	0,997	0,986	0,128	0,354	0,800	<b>0,021</b>
Angst/Scham	0,667	<b>0,037</b>	0,568	0,338	0,488	0,977	0,367	0,296	0,404	0,080
Ernährung	0,099	0,108	<b>0,005</b>	0,379	<b>0,038</b>	0,144	0,920	0,392	0,420	0,624
<b>Responderanalyse<sup>b</sup></b>										
Gesamt	0,510	0,587	0,992	0,925	0,952	0,153	0,957	0,272	0,935	0,077
Funktion	0,416	0,181	0,995	0,759	0,979	0,996	0,879	0,998	0,325	<b>0,017</b>
Fatigue/Stimmung	0,921	0,372	0,998	0,976	0,676	0,183	0,344	0,981	0,276	0,654
Angst/Scham	0,438	0,121	0,944	0,340	0,641	0,709	0,959	0,779	0,563	0,255
Ernährung	0,119	0,254	0,915	0,732	0,207	0,328	0,547	0,414	0,375	0,955

a: Ergebnisse einer ANOVA Typ III, F-Test mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und Subgruppe nach Behandlungsgruppe. Die Ergebnisse der Veränderung des AE-QoL wurden alle auf Normalität geprüft.  
b: Ergebnisse einer logistischen Regression (Joint Test) mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und Subgruppe nach Behandlungsgruppe.

Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.1 (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests des AE-QoL – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo

Endpunkt	Interaktions-p-Wert – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
<b>Mittelwertdifferenzen<sup>a</sup></b>										
Gesamt	0,344	0,118	0,391	0,297	0,969	0,661	0,587	0,375	0,155	<b>0,024</b>
Funktion	0,386	0,118	0,683	0,244	0,820	0,732	0,503	0,858	0,482	0,098
Fatigue/Stimmung	0,387	0,293	0,255	0,209	0,537	0,723	0,853	0,587	0,410	<b>0,010</b>
Angst/Scham	0,374	0,203	0,304	0,456	0,939	0,384	0,333	0,115	<b>0,014</b>	0,146
Ernährung	0,914	0,513	0,442	0,359	0,260	0,690	0,846	0,942	0,246	0,719
<b>Responderanalyse<sup>b</sup></b>										
Gesamt	0,975	0,210	0,958	0,821	0,711	0,762	0,958	0,570	0,502	0,693
Funktion	0,697	0,296	0,958	0,972	0,699	0,753	0,959	0,999	0,999	0,161
Fatigue/Stimmung	0,982	0,219	0,954	0,955	0,488	0,218	0,599	0,941	0,576	0,281
Angst/Scham	0,707	0,275	0,512	0,978	0,709	0,752	0,957	0,545	<b>0,044</b>	0,171
Ernährung	0,293	0,294	0,948	0,259	0,244	0,641	0,840	0,868	0,638	0,782
<p>a: Ergebnisse einer ANOVA Typ III, F-Test mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und Subgruppe nach Behandlungsgruppe. Die Ergebnisse der Veränderung des AE-QoL wurden alle auf Normalität geprüft.</p> <p>b: Ergebnisse einer logistischen Regression (Joint Test) mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und Subgruppe nach Behandlungsgruppe.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.2 (9).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

**p-Werte der Interaktionstests aller Nebenwirkungen**

Tabelle 4-61: p-Werte der Interaktionstests Nebenwirkungen – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo

Endpunkt <sup>a</sup>	Interaktions-p-Wert <sup>b</sup> – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
<b>Übersicht über UE</b>										
jegliche UE	0,990	0,976	0,994	0,984	0,988	0,998	0,974	0,997	0,991	0,977
alle moderaten oder schweren UE	0,703	0,362	0,946	0,865	0,621	0,891	0,972	0,448	0,373	0,441
<b>Häufigste (5 %) UE</b>										
Augenerkrankungen (SOC)	0,982	0,970	0,999	0,990	0,708	0,998	0,633	0,987	0,996	0,808
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,059	0,880	0,974	0,474	0,459	0,901	0,579	0,685	0,076	0,421
Erbrechen (PT)	0,999	0,988	0,988	0,999	0,999	0,999	0,981	0,999	0,999	0,972
Schmerzen Oberbauch (PT)	0,999	0,978	0,979	0,999	0,999	0,999	0,978	0,999	1,000	0,976
Parästhesie oral (PT)	0,997	0,999	0,982	0,998	0,999	0,999	0,997	0,996	0,998	0,998
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,286	0,262	0,949	0,202	<b>0,038</b>	0,712	0,552	0,433	0,378	0,678
Schmerzen an der Injektionsstelle (PT)	0,582	0,813	0,950	0,198	<b>0,042</b>	0,846	0,580	0,628	0,269	0,920
Erythem an der Injektionsstelle (PT)	0,996	0,950	0,997	1,000	0,997	0,998	0,974	0,993	0,996	0,997
blauer Fleck an der Injektionsstelle (PT)	0,998	0,973	0,987	0,998	0,999	0,999	0,979	0,999	1,000	0,978



Endpunkt <sup>a</sup>	Interaktions-p-Wert <sup>b</sup> – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
Beschwerden an der Injektionsstelle (PT)	0,996	0,973	n. b.	0,998	n. b.	0,999	0,979	0,999	0,999	0,974
Hämatom an der Verabreichungsstelle (PT)	0,977	0,999	0,999	0,997	0,998	0,996	0,998	1,000	0,997	0,975
Blutungen an der Injektionsstelle (PT)	0,982	0,996	0,997	0,993	0,997	1,000	0,974	1,000	1,000	0,997
Jucken an der Injektionsstelle (PT)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Ermüdung (PT)	0,989	0,981	0,997	0,997	0,997	1,000	0,974	1,000	0,994	0,997
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	0,999	0,998	0,983	0,996	0,999	1,000	0,998	0,999	1,000	1,000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0,972	0,235	0,999	0,326	0,296	0,530	0,984	0,640	0,340	0,817
virale Infektion der oberen Atemwege (PT)	0,661	0,066	0,999	<b>0,042</b>	0,158	0,635	0,980	0,571	1,000	0,326
Infektionen der oberen Atemwege (PT)	1,000	0,977	0,999	0,988	0,998	0,997	0,972	0,990	0,996	0,999
Sinusitis (PT)	1,000	0,981	0,997	0,999	0,995	0,998	0,974	0,997	1,000	0,943
Hordeolum (PT)	0,999	0,999	0,982	0,996	0,998	0,999	0,980	0,997	1,000	0,979
Rhinitis (PT)	1,000	0,982	0,983	0,999	0,999	0,999	0,994	1,000	0,999	0,999
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	0,934	0,813	0,999	0,683	0,947	0,898	0,926	0,477	0,693	0,599
Schmerz während eines Eingriffes (PT)	0,983	0,999	0,998	0,995	1,000	0,998	0,978	0,998	0,998	0,972
Untersuchungen (SOC)	1,000	0,974	1,000	0,994	0,997	0,999	0,922	0,879	0,997	0,974

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt <sup>a</sup>	Interaktions-p-Wert <sup>b</sup> – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	0,250	0,977	0,999	0,979	0,923	0,686	0,739	0,917	0,962	0,988
Myalgie (PT)	0,999	0,968	0,978	0,999	0,999	1,000	0,993	0,999	1,000	0,999
Nackenschmerzen (PT)	1,000	0,981	0,997	0,994	0,998	0,999	0,968	0,979	1,000	0,976
Arthralgie (PT)	0,999	0,981	0,988	0,999	0,999	0,999	0,981	0,999	0,999	0,972
Rückenschmerzen (PT)	0,992	0,999	0,998	0,993	0,999	0,997	0,978	0,993	0,998	0,972
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)	0,997	0,978	0,979	1,000	0,999	1,000	0,978	0,999	1,000	0,976
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,528	0,148	0,970	0,275	0,994	0,990	0,193	0,270	0,204	0,991
Kopfschmerz (PT)	0,764	0,756	0,960	0,633	0,872	0,761	0,480	0,356	0,572	0,388
Schwindelgefühl (PT)	0,998	0,973	0,987	0,998	0,998	0,999	0,972	0,998	0,999	0,974
Migräne (PT)	0,999	0,974	0,983	0,999	0,999	1,000	0,993	0,999	1,000	0,997
psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0,993	0,947	0,997	0,994	0,995	1,000	0,974	0,997	0,996	0,943
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	0,999	0,981	0,988	0,997	0,999	0,999	0,981	0,999	0,999	0,979
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,287	0,976	0,999	0,995	0,994	0,970	0,971	0,476	0,999	0,322
Schmerz im Oropharynx (PT)	0,989	0,961	0,999	1,000	0,997	0,997	0,998	0,986	1,000	0,998

Endpunkt <sup>a</sup>	Interaktions-p-Wert <sup>b</sup> – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0,543	0,446	1,000	0,616	0,628	0,854	1,000	0,884	0,620	0,564
Ausschlag (PT)	0,998	0,996	0,983	0,999	0,999	0,999	0,982	0,998	1,000	0,974
Kontaktdermatitis (PT)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Pruritus (PT)	0,999	0,999	0,982	0,998	0,998	0,999	0,980	0,998	0,998	0,998

a: Eine Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn gemäß IQWiG-Methodenpapier 5.0 eine Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind (12). Für nicht dargestellte Endpunkte waren weniger als zehn Personen betroffen oder es traten weniger als zehn Ereignisse auf.

b: Ergebnisse eines logistischen Modells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe und die Subgruppe nach Behandlungsgruppe. Der paarweise Interaktionstest beinhaltet jeweils einen Lanadelumab-Behandlungsarm und die Placebo-Gruppe.

Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6066.5.5, r6066.5.6, r6067.2 und r6067.4 (7).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-62: p-Werte der Interaktionstests Nebenwirkungen – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo

Endpunkt <sup>a</sup>	Interaktions-p-Wert <sup>b</sup> – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
<b>Übersicht über UE</b>										
jegliche UE	0,640	0,883	0,977	0,946	0,726	0,994	0,424	1,000	1,000	0,353
alle moderaten oder schweren UE	0,223	0,747	0,969	0,882	0,916	0,395	0,684	0,736	0,962	0,119
<b>Häufigste (5 %) UE</b>										
Augenerkrankungen (SOC)	0,978	0,960	0,963	0,999	0,998	0,999	0,974	1,000	1,000	0,971
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,989	0,970	0,975	1,000	0,927	0,998	0,980	0,925	0,953	0,967
Erbrechen (PT)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Schmerzen Oberbauch (PT)	0,999	0,978	0,979	1,000	0,999	0,999	0,981	1,000	1,000	0,974
Parästhesie oral (PT)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0,128	0,868	0,966	0,911	0,645	0,953	0,953	0,601	0,950	0,231
Schmerzen an der Injektionsstelle (PT)	0,330	0,888	0,971	0,460	0,841	0,592	0,735	0,905	0,990	0,589
Erythem an der Injektionsstelle (PT)	0,996	0,955	0,997	1,000	0,999	0,993	0,998	0,999	1,000	0,997
blauer Fleck an der Injektionsstelle (PT)	0,997	0,979	0,982	1,000	0,997	0,999	0,976	1,000	1,000	0,973
Beschwerden an der Injektionsstelle (PT)	0,999	0,998	0,969	1,000	0,997	0,999	0,976	1,000	1,000	0,973

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt <sup>a</sup>	Interaktions-p-Wert <sup>b</sup> – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
Hämatom an der Verabreichungsstelle (PT)	0,980	0,999	0,998	1,000	0,997	0,999	0,998	1,000	1,000	0,967
Blutungen an der Injektionsstelle (PT)	0,998	0,981	0,982	1,000	0,999	0,999	0,984	1,000	1,000	0,977
Jucken an der Injektionsstelle (PT)	0,997	0,979	0,998	1,000	0,999	0,999	0,976	1,000	1,000	0,999
Ermüdung (PT)	0,998	0,981	0,982	1,000	0,999	0,999	0,984	1,000	1,000	0,977
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0,092	0,293	0,974	0,819	0,301	0,304	0,749	0,999	0,991	0,848
virale Infektion der oberen Atemwege (PT)	0,361	0,134	0,976	0,512	0,344	0,907	0,966	0,992	0,570	0,873
Infektionen der oberen Atemwege (PT)	0,997	0,998	0,999	0,994	0,994	0,997	0,999	1,000	1,000	0,999
Sinusitis (PT)	0,999	0,981	0,982	1,000	0,999	0,999	0,984	1,000	1,000	0,980
Hordeolum (PT)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Rhinitis (PT)	0,992	0,998	0,999	0,981	0,997	0,998	0,971	1,000	1,000	0,967
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	0,997	0,222	0,978	0,973	0,995	0,999	0,979	0,996	0,997	0,691
Schmerz während eines Eingriffes (PT)	0,996	0,955	0,959	1,000	0,997	0,999	0,976	1,000	1,000	0,977
Untersuchungen (SOC)	1,000	0,973	1,000	1,000	0,994	0,998	0,973	1,000	0,999	0,977

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt <sup>a</sup>	Interaktions-p-Wert <sup>b</sup> – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	0,769	0,976	0,999	1,000	0,998	0,999	0,970	1,000	0,980	0,589
Myalgie (PT)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Nackenschmerzen (PT)	0,999	0,981	0,982	1,000	0,999	0,999	0,975	1,000	1,000	0,980
Arthralgie (PT)	0,993	0,980	0,997	1,000	0,995	0,998	0,998	1,000	1,000	0,974
Rückenschmerzen (PT)	0,999	0,975	0,976	1,000	0,999	0,999	0,997	1,000	1,000	0,999
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)	0,997	0,978	0,979	1,000	0,999	1,000	0,981	1,000	1,000	0,974
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,906	0,383	0,749	0,202	0,152	0,791	0,969	1,000	0,893	0,942
Kopfschmerz (PT)	0,945	0,795	0,976	0,539	0,479	0,997	0,977	0,742	0,999	0,648
Schwindelgefühl (PT)	0,999	1,000	0,978	1,000	0,998	1,000	0,980	1,000	1,000	0,998
Migräne (PT)	0,999	0,975	0,976	1,000	0,999	1,000	0,995	1,000	1,000	0,996
psychiatrische Erkrankungen (SOC)	1,000	0,999	0,999	1,000	0,997	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	0,998	0,981	0,982	1,000	0,999	0,999	0,984	1,000	1,000	0,977
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,258	0,971	0,980	0,945	0,983	0,790	0,979	1,000	1,000	0,273
Schmerzen im Oropharynx (PT)	1,000	0,978	0,979	1,000	0,999	0,999	0,981	1,000	1,000	0,974

Endpunkt <sup>a</sup>	Interaktions-p-Wert <sup>b</sup> – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0,570	0,965	0,980	0,999	0,987	0,902	0,971	1,000	0,905	0,492
Ausschlag (PT)	0,992	0,963	0,979	0,999	0,999	0,999	0,974	1,000	0,930	0,964
Kontaktdermatitis (PT)	0,997	0,979	0,982	1,000	0,998	0,999	0,976	1,000	1,000	0,999
Pruritus (PT)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

a: Eine Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn gemäß IQWiG-Methodenpapier 5.0 eine Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind (12). Für nicht dargestellte Endpunkte waren weniger als zehn Personen betroffen oder es traten weniger als zehn Ereignisse auf.

b: Ergebnisse eines logistischen Modells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe und die Subgruppe nach Behandlungsgruppe.

Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6066.5.5, r6066.5.6, r6067.2 und r6067.4 (7).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wurde im nächsten Schritt für Belege (p-Interaktionswert  $\leq 0,05$ ) eine Prüfung der Subgruppen durchgeführt. Gemäß der Definition des p-Wertes zur Identifizierung einer Effektmodifikation von 0,05 führen im Mittel 5 % der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Beleg.

Insgesamt wurden für die Endpunkte der HELP-Studie 1.300 Interaktionstests durchgeführt. Dabei wurden 19 Belege auf eine Effektmodifikation identifiziert. Im Folgenden wird unter Berücksichtigung der Nutzendimension zusammengefasst dargestellt, für welche Subgruppen Belege für eine Effektmodifikation identifiziert wurden.

#### **4.3.1.3.5.1 Mortalität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation**

Zur Nutzendimension Mortalität wurden in der HELP-Studie keine Endpunkte erhoben, weshalb bezüglich der Effektmodifikation keine Analysen durchgeführt wurden.

#### **4.3.1.3.5.2 Morbidität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation**

Für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität liegen insgesamt fünf Belege für eine Effektmodifikation vor, deren Subgruppenanalysen im Folgenden detailliert dargestellt werden.

#### **Belege für eine Effektmodifikation - Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Lanadelumab 300 mg q4wks)**

Bezüglich des Endpunkts Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-63 dargestellt.



Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p$ -Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		monatliche Attackenrate <sup>a,b</sup> [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert <sup>c</sup>
			Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
<b>HELP</b>						
Historie von laryngealen HAE-Attacken [ <b>p-Interaktionswert = 0,033</b> ]						
<b>ja</b>	Placebo	27	4,465 (3,597)	2,537 (2,213)	1,995 (1,599; 2,487)	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	17	3,771 (2,108)	0,751 (0,802)	0,713 (0,460; 1,105)	0,358 (0,219; 0,583) <b>&lt; 0,001</b>
<b>nein</b>	Placebo	14	3,168 (2,393)	2,296 (1,862)	1,796 (1,288; 2,505)	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	12	3,625 (3,086)	0,396 (0,786)	0,255 (0,114; 0,567)	0,142 (0,063; 0,318) <b>&lt; 0,001</b>
<p>a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert.</p> <p>b: Ergebnisse eines Poisson Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean.</p> <p>c: Unadjustierter p-Wert aus dem Poisson-Modell</p> <p>Quelle: Studienbericht (DX-2930-30): Tabelle 14.2.2.16 (6).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken. Die Effekte sind gleichgerichtet und in beiden Subgruppen besteht ein signifikanter Vorteil bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle vier Wochen im Vergleich zu Placebo. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken auszugehen (Tabelle 4-63).

**Belege für eine Effektmodifikation - Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren (Lanadelumab 300 mg q4wks)**

Bezüglich des Endpunkts Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-64 dargestellt.

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		monatliche Attackenrate <sup>a,b</sup> [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert <sup>c</sup>
			Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
<b>HELP</b>						
Historie von laryngealen HAE-Attacken [ <b>p-Interaktionswert = 0,050</b> ]						
<b>ja</b>	Placebo	27	0,09 (0,31)	0,04 (0,14)	0,04 (0,01; 0,17)	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	17	0,00 (0,00)	0,01 (0,04)	0,01 (0,00; 0,24)	0,20 (0,01; 7,22) 0,381
<b>nein</b>	Placebo	14	0,00 (0,00)	0,01 (0,04)	0,01 (0,00; 0,06)	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	12	0,16 (0,38)	0,05 (0,10)	0,05 (0,02; 0,12)	4,45 (0,59; 33,79) 0,149
<p>a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert.</p> <p>b: Ergebnisse eines Poisson Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean.</p> <p>c: Unadjustierter p-Wert aus dem Poisson-Modell</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6066.3.2 (7).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Auftreten von HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme resultieren ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. In beiden Subgruppen besteht kein signifikanter Unterschied zwischen dem Behandlungs- und dem Placebo-Arm. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken auszugehen. Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme traten generell nur selten auf, sodass auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar sind (Tabelle 4-64).

### Belege für eine Effektmodifikation - Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Lanadelumab 300 mg q4wks)

Bezüglich des Endpunkts Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-65 dargestellt.

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p$ -Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		monatliche Attackenrate <sup>a,b</sup> [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert <sup>c</sup>
			Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
<b>HELP</b>						
HAE-Attackenrate während der Run-in Periode [Attacken/4 Wochen] [ <b>p-Interaktionswert = 0,030</b> ]						
1 bis < 2	Placebo	12	0,00 (0,00)	0,03 (0,06)	0,00 (0,00; 0,03)	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	9	0,00 (0,00)	0,02 (0,05)	0,00 (0,00; 0,02)	0,35 (0,04; 2,70) 0,312
2 bis < 3	Placebo	8	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	n. b. n. b.	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	5	0,20 (0,45)	0,03 (0,07)	0,03 (0,01; 0,13)	n. b. (0,00; n. b.) > 0,999

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		monatliche Attackenrate <sup>a,b</sup> [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert <sup>c</sup>
			Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
≥ 3	Placebo	21	0,00 (0,00)	0,21 (0,49)	0,10 (0,05; 0,21)	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	15	0,06 (0,25)	0,00 (0,00)	n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.

a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert.

b: Ergebnisse eines Poisson Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean.

c: Unadjustierter p-Wert aus dem Poisson-Modell

Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): r6066.3.3 (7).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die HAE-Attackenrate während der Run-in Periode. Da laryngeale HAE-Attacken sowohl während der Run-in Periode als auch während der Behandlungsphase nur sehr selten auftraten und die Berechnung der Effektschätzer nicht für alle Subgruppen möglich war, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (Tabelle 4-65).

### Belege für eine Effektmodifikation - Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 (Lanadelumab 300 mg q4wks)

Bezüglich des Endpunkts Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-66 dargestellt.

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	Anzahl Studienteilnehmer mit Attacke n (%)	mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke [Tage] (95 %-KI) p-Wert (vs. Placebo) <sup>a</sup>	HR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert <sup>b</sup>
<b>HELP</b>					
Historie von laryngealen HAE-Attacken [ <b>p-Interaktionswert = 0,020</b> ]					
<b>ja</b>	Placebo	27	26 (96,30)	10 (4; 20) -	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	17	15 (88,24)	13 (5; 28) 0,276	0,709 (0,373; 1,350) 0,296
<b>nein</b>	Placebo	14	14 (100)	8 (6; 18) -	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	12	5 (41,67)	n. b. (10; n. b.) < 0,001	0,154 <b>(0,053; 0,448)</b> <b>&lt; 0,001</b>
<p>a: p-Wert aus einem Log-Ranktest vergleicht die Lanadelumab-Arme mit dem Placebo-Arm. Für die KI und p-Werte wurde der Wald-Test verwendet.</p> <p>b: HR stammen aus einem Proportional-Hazard Modell mit der Variable Behandlung. Für die KI und p-Werte wurde der Wald-Test verwendet.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03): Tabelle r6066.8.2 (7).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken. Die Effekte sind gleichgerichtet. In der Subgruppe „keine Historie von laryngealen HAE-Attacken“ sind die Effekte statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Lanadelumab 300 mg q4wks. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken auszugehen (Tabelle 4-66).

### Belege für eine Effektmodifikation – Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase (Lanadelumab 300 mg q4wks)

Bezüglich des Endpunkts Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-67 dargestellt.

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	Attackenfreiheit n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>HELP</b>							
Historie von laryngealen HAE-Attacken [ <b>p-Interaktionswert = 0,037</b> ]							
<b>ja</b>	Placebo	27	1 (3,7)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	17	2 (11,8)	3,467 (0,289; 41,527)	3,176 (0,311; 32,403)	0,081 (-0,088; 0,250)	0,549
<b>nein</b>	Placebo	14	0 (0,0)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	12	7 (58,3)	39,545 (1,918; 815,46)	17,308 (1,090; 274,74)	0,583 (0,304; 0,862)	<b>0,001</b>
a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.							
b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.							
Quelle: Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03): Tabelle r6066.5.7 (7).							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken. Die Effekte sind in den Subgruppen jeweils gleichgerichtet zugunsten von Lanadelumab, so dass nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen wird. In der Subgruppe „keine Historie von laryngealen HAE-Attacken“ waren die Effekte statistisch signifikant unterschiedlich. Da die Gruppen jedoch nur eine geringe Fallzahl aufweisen und weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (Tabelle 4-67).

#### 4.3.1.3.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

Für die Endpunkte der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen insgesamt elf Belege für eine Effektmodifikation vor, deren Subgruppenanalysen im Folgenden detailliert dargestellt werden.

#### Belege für eine Effektmodifikation – AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Gesamt) (Lanadelumab 300 mg q2wks)

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Gesamt) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-68 dargestellt.

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmals-Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungsende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>HELP</b>							
<b>Gesamt</b>							
Historie von laryngealen HAE-Attacken: 300 mg q2wks [p-Interaktionswert = 0,009]							
<b>ja</b>	Placebo	24/43 (56)	46,1 (19,4)	42,9 (21,6)	-3,3 (17,6)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	19/43 (44)	46,8 (15,9)	20,0 (18,4)	-26,9 (15,2)	-23,6 (-33,4; -13,9) < 0,001	-1,40 (-3,71; 0,91)
<b>nein</b>	Placebo	14/21 (67)	36,4 (14,0)	31,6 (13,8)	-4,8 (6,7)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	7/21 (33)	36,0 (18,9)	31,3 (25,9)	-4,7 (23,3)	0,2 (-14,5; 14,9) 0,982	0,01 (-3,06; 3,07)
a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt.							
Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.3.2 (9).							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Gesamt) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken. Die Effekte in den Subgruppen sind nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe „Historie von laryngealen HAE-Attacken“ waren die Effekte bezüglich der LS Mean Differenz statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Lanadelumab 300 mg q2wks. Für den entgegengesetzten Effekt gab es keinen statistisch signifikanten Nachweis (Tabelle 4-68).

### Belege für eine Effektmodifikation – AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Funktion) (Lanadelumab 300 mg q2wks)

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Funktion) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-80 dargestellt.

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkm al der Sub- gruppe	Studien- arm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs- ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>HELP</b>							
<b>Funktion</b>							
Historie von laryngealen HAE-Attacken: 300 mg q2wks [ <b>p-Interaktionswert = 0,049</b> ]							
<b>ja</b>	Placebo	24/43 (56)	48,1 (28,1)	44,3 (28,2)	-3,8 (28,6)	-	-
	Lana- delumab 300 mg q2wks	19/43 (44)	45,1 (20,4)	3,3 (7,9)	-41,8 (20,9)	-38,0 (-52,3; -23,6) <b>&lt; 0,001</b>	-1,46 <b>(-3,77; 0,85)</b>
<b>nein</b>	Placebo	14/21 (67)	33,9 (16,9)	27,7 (18,9)	-6,3 (9,5)	-	-
	Lana- delumab 300 mg q2wks	7/21 (33)	37,8 (35,0)	19,6 (33,0)	-18,2 (27,9)	-11,9 (-33,5; 9,7) 0,274	-0,68 <b>(-3,72; 2,41)</b>
a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt.							
Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.3.3 (9).							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							



Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Funktion) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken. Die Effekte sind in den Subgruppen gleichgerichtet zugunsten von Lanadelumab. In der Subgruppe „Historie von laryngealen HAE-Attacken“ waren die Effekte bezüglich der LS Mean Differenz statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Lanadelumab 300 mg q2wks. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen Attacken auszugehen (Tabelle 4-69).

### Belege für eine Effektmodifikation – AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Fatigue/Stimmung) (Lanadelumab 300 mg q2wks)

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Fatigue/Stimmung) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-81 dargestellt.

Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Fatigue/Stimmung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmals-Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungsende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>HELP</b>							
<b>Fatigue/Stimmung</b>							
Historie von laryngealen HAE-Attacken: 300 mg q2wks [ <b>p-Interaktionswert = 0,021</b> ]							
<b>ja</b>	Placebo	24/43 (56)	40,8 (21,8)	41,5 (25,1)	0,6 (23,5)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	19/43 (44)	46,8 (20,9)	24,2 (27,7)	-22,6 (25,0)	-23,3 (-37,9; -8,6) <b>0,002</b>	-0,94 (-3,25; 1,37)
<b>nein</b>	Placebo	14/21 (67)	37,9 (14,2)	33,9 (17,0)	-3,9 (18,1)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	7/21 (33)	23,6 (18,4)	27,9 (28,1)	4,3 (31,5)	8,2 (-13,9; 30,3) 0,460	0,34 (-2,72; 3,40)
a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt.							
Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.3.4 (9).							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Fatigue/Stimmung) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken. Die Effekte sind in den Subgruppen nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe „Historie von laryngealen HAE-Attacken“ waren die Effekte bezüglich der LS Mean Differenz statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Lanadelumab 300 mg q2wks. Für den entgegengesetzten Effekt gab es keinen statistisch signifikanten Nachweis (Tabelle 4-70).

### Belege für eine Effektmodifikation – AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Angst/Scham) (Lanadelumab 300 mg q2wks)

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Angst/Scham) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-71 dargestellt.

Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Angst/Scham) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungsende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>HELP</b>							
<b>Angst/Scham</b>							
Geschlecht: 300 mg q2wks [ <b>p-Interaktionswert = 0,037</b> ]							
<b>männlich</b>	Placebo	7/19 (37)	47,0 (24,6)	31,0 (26,6)	-16,1 (19,6)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	12/19 (63)	47,9 (26,1)	38,5 (27,8)	-9,4 (24,7)	6,7 (-14,2; 27,6) 0,523	0,28 (-1,40; 1,95)
<b>weiblich</b>	Placebo	31/45 (69)	44,9 (21,66)	40,7 (22,1)	-4,2 (15,1)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	14/45 (31)	54,5 (15,5)	30,1 (27,8)	-24,4 (31,7)	-20,2 (-34,4; -6,1) <b>0,006</b>	-0,92 (-3,97; 2,13)
a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt.							
Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.3.5 (9).							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Angst/Scham) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten. Die Effekte sind in den Subgruppen nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe „weiblich“ waren die Effekte bezüglich der LS Mean Differenz statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Lanadelumab 300 mg q2wks. Für den entgegengesetzten Effekt gab es keinen statistisch signifikanten Nachweis (Tabelle 4-71).

### Belege für eine Effektmodifikation – AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) (Lanadelumab 300 mg q2wks)

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-72 dargestellt.

Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p$ -Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungsende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>HELP</b>							
<b>Ernährung</b>							
Abstammung: 300 mg q2wks [ <b>p-Interaktionswert = 0,005</b> ]							
<b>weiß</b>	Placebo	36/61 (59)	42,7 (29,2)	41,3 (29,4)	-1,4 (18,8)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	25/61 (41)	30,5 (22,0)	12,5 (20,4)	-18,0 (17,7)	-16,6 (-26,1; -7,1) <b>0,001</b>	-0,89 (-3,32; 1,54)
<b>andere</b>	Placebo	2/3 (67)	18,8 (8,8)	6,3 (8,8)	-12,5 (0)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	1/3 (33)	50,0 n. b.	87,5 n. b.	37,5 n. b.	50,0 (5,3; 94,7) <b>0,029</b>	n. b.
a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt.							
Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.3.6 (9).							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Abstammung der Patienten. Die Effekte sind in den Subgruppen nicht gleichgerichtet. Für beide Subgruppen ergibt sich ein signifikanter Unterschied. Für die Abstammung „weiß“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lanadelumab 300 mg q2wks. Für die Abstammung „andere“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo. Da die Subgruppe „andere“ jedoch nur eine geringe Fallzahl aufweist, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (Tabelle 4-72).

### Belege für eine Effektmodifikation – AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) (Lanadelumab 300 mg q2wks)

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-73 dargestellt.

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p$ -Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmals-Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs-ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>HELP</b>							
<b>Ernährung</b>							
BMI: 300 mg q2wks [ <b>p-Interaktionswert = 0,038</b> ]							
< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	Placebo	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b.
18,5 kg/m <sup>2</sup> bis < 25 kg/m <sup>2</sup>	Placebo	12/18 (67)	39,6 (31,0)	44,8 (30,4)	5,2 (13,5)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	6/18 (33)	41,7 (21,9)	12,5 (15,8)	-29,2 (17,1)	-34,4 (-51,6; -17,1) <0,001	-2,23 (-5,35; 0,90)
25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup>	Placebo	9/17 (53)	40,3 (21,4)	36,1 (30,3)	-4,2 (21,7)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	8/17 (7)	21,9 (12,9)	4,7 (9,3)	-17,2 (16,3)	-13,0 (-29,8; 3,8) 0,126	-0,64 (-2,99; 1,72)

Merkmal der Sub-gruppe	Studien-arm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs-ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Ver-änderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	Placebo	12/22 (55)	54,2 (30,3)	49,0 (28,4)	-5,2 (18,0)	-	-
	Lana-delumab 300 mg q2wks	10/22 (45)	30,0 (27,1)	20,0 (27,8)	-10,0 (16,5)	-4,8 (-19,6; 10,0) 0,518	-0,27 (-2,63; 2,10)

a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt.

Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.3.7 (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den BMI der Patienten. Die Effekte sind in den Subgruppen gleichgerichtet. Für die Subgruppe „18,5 kg/m<sup>2</sup> bis < 25 kg/m<sup>2</sup>“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lanadelumab 300 mg q2wks. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch den BMI auszugehen (Tabelle 4-73).

#### Belege für eine Effektmodifikation – AE-QoL Responderanalyse (Score: Funktion) (Lanadelumab 300 mg q2wks)

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Responderanalyse (Score: Funktion) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-75 dargestellt.

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert ≤ 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Responderanalyse (Score: Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Sub-gruppe	Studien-arm	Anzahl an Non-Respondern (MCID=6) n/N (%) <sup>a</sup>	Anzahl an Respondern (MCID=6) n/N (%) <sup>a</sup>	OR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RD (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert
<b>HELP</b>						
<b>Funktion</b>						
Historie von laryngealen HAE-Attacken: 300 mg q2wks [p-Interaktionswert = 0,017]						
ja	Placebo	12/13 (92)	12/30 (40)	-	-	-
	Lana-delumab 300 mg q2wks	1/13 (8)	18/30 (60)	18,000 (2,062; 157,149) <b>0,009</b>	1,895 (1,253; 2,866) <b>0,003</b>	0,447 (0,224; 0,671) <b>&lt;0,001</b>

<b>Merkmal der Subgruppe</b>	<b>Studienarm</b>	<b>Anzahl an Non-Respondern (MCID=6) n/N (%)<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl an Respondern (MCID=6) n/N (%)<sup>a</sup></b>	<b>OR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert</b>	<b>RR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert</b>	<b>RD (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert</b>
<b>nein</b>	Placebo	6/10 (60)	8/11 (73)	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	4/10 (40)	3/11 (27)	0,563 (0,090; 3,518) 0,539	0,750 (0,285; 1,975) 0,560	-0,143 (-0,592; 0,306) 0,533

a: Die MCID beschreibt Veränderungen eines Scores im Rahmen einer Intervention, die bedeutungsvoll für den Patienten ist. Die MCID des AE-QoL-Gesamtscores wurde anhand von 278 Patienten ausgewertet und beträgt 6 Punkte (26). N = Es werden alle Responder und Non-Responder in der jeweiligen Subgruppe dargestellt.

Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.5.1 (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Responderanalyse (Score: Funktion) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen Attacken. Die Effekte sind in den Subgruppen nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „Historie von laryngealen Attacken“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lanadelumab 300 mg q2wks. Da in der Subgruppe „Patienten ohne Historie von laryngealen HAE-Attacken“ jedoch weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (Tabelle 4-74).

### Belege für eine Effektmodifikation – AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Gesamt) (Lanadelumab 300 mg q4wks)

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Gesamt) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-75 dargestellt.

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p$ -Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmals-Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungsende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>HELP</b>							
<b>Gesamt</b>							
Historie von laryngealen HAE-Attacken: 300 mg q4wks [ <b>p-Interaktionswert = 0,024</b> ]							
<b>ja</b>	Placebo	24/39 (62)	46,1 (19,4)	42,9 (21,6)	-3,3 (17,6)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	15/39 (38)	50,7 (23,1)	24,5 (21,1)	-26,2 (18,3)	-22,9 (-34,0; -11,8) < 0,001	-1,26 (-3,87; 1,366)
<b>nein</b>	Placebo	14/26 (54)	36,4 (14,0)	31,6 (13,8)	-4,8 (6,7)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	12/26 (46)	41,6 (20,1)	33,9 (24,9)	-3,3 (6,7)	-2,84 (-16,1; 10,5) 0,671	0,22 (-2,08; 2,51)
a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt.							
Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.4.1 (9).							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenz (Score: Gesamt) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen Attacken. Die Effekte in den Subgruppen sind gleichgerichtet. Für die Subgruppe „Historie von laryngealen Attacken“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lanadelumab 300 mg q4wks. Es wird daher von keiner Modifikation des Behandlungseffekts von Lanadelumab ausgegangen (Tabelle 4-75).

### Belege für eine Effektmodifikation – AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Fatigue/Stimmung) (Lanadelumab 300 mg q4wks)

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Fatigue/Stimmung) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-76 dargestellt.

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Fatigue/Stimmung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmals-Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungsende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>HELP</b>							
<b>Fatigue/Stimmung</b>							
Historie von laryngealen HAE-Attacken: 300 mg q4wks [p-Interaktionswert = <b>0,010</b> ]							
<b>ja</b>	Placebo	24/39 (62)	40,8 (21,8)	41,5 (25,1)	0,6 (23,5)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	15/39 (38)	51,3 (25,6)	25,7 (26,3)	-25,7 (19,0)	-26,3 (-40,0; -12,6) < <b>0,001</b>	-1,18 (-3,79; 1,44)
<b>nein</b>	Placebo	14/26 (54)	37,9 (14,2)	33,9 (17,0)	-3,9 (18,1)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	12/26 (46)	35,8 (24,7)	34,2 (30,3)	-1,7 (19,9)	2,26 (-14,1; 18,6) 0,783	0,11 (-2,18; 2,41)
<p>a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.4.2 (9).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenz (Score: Fatigue/Stimmung) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen Attacken. Die Effekte in den Subgruppen sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „Historie von laryngealen Attacken“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lanadelumab 300 mg q4wks. Für den entgegengesetzten Endpunkt gab es keinen statistisch signifikanten Nachweis (Tabelle 4-76).

#### **Belege für eine Effektmodifikation – AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Angst/Scham) (Lanadelumab 300 mg q4wks)**

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Angst/Scham) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-77 dargestellt.



Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Angst/Scham) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkm <sup>al</sup> der Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs-ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Ver-änderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>HELP</b>							
<b>Angst/Scham</b>							
Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung: 300 mg q4wks [ <b>p-Interaktionswert = 0,014</b> ]							
<b>C1-INH</b>	Placebo	20/36 (56)	39,4 (21,0)	35,4 (25,3)	-4,0 (17,2)	-	-
	Lana-delumab 300 mg q4wks	16/36 (44)	62,5 (28,4)	36,5 (31,1)	-26,0 (25,1)	-22,1 (-35,7; -8,5) <b>0,002</b>	-1,02 (-3,34; 1,30)
<b>orale Therapie</b>	Placebo	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	-	-
	Lana-delumab 300 mg q4wks	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b.
<b>C1-INH und orale Therapie</b>	Placebo	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	-	-
	Lana-delumab 300 mg q4wks	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b.
<b>keine LTP</b>	Placebo	17/26 (65)	50,7 (21,7)	41,7 (19,9)	-9,1 (16,0)		
	Lana-delumab 300 mg q4wks	9/26 (35)	44,0 (26,4)	35,6 (22,4)	-8,3 (24,4)	0,74 (-16,0; 17,5) 0,930	0,04 (-2,88; 2,96)
a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt.							
Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.4.3 (9).							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenz (Score: Angst/Scham) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung. Die Effekte sind in den Subgruppen nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „C1-INH“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lanadelumab 300 mg q4wks. Für den entgegengesetzten Effekt in der Subgruppe „keine LTP“ gab es keinen signifikanten Nachweis. Für die Subgruppen „orale Therapie“ und „C1-INH und orale Therapie“ konnten aufgrund der geringen Gruppengröße keine Ergebnisse berechnet werden (Tabelle 4-77).

### Belege für eine Effektmodifikation – AE-QoL Responderanalyse (Score: Angst/Scham) (Lanadelumab 300 mg q4wks)

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Responderanalyse (Score: Angst/Scham) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-75 dargestellt.

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse mit Beleg ( $p$ -Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Responderanalyse (Score: Angst/Scham) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	Anzahl an Non-Respondern (MCID=6) n/N (%) <sup>a</sup>	Anzahl an Respondern (MCID=6) n/N (%) <sup>a</sup>	OR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RD (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert
<b>HELP</b>						
<b>Angst/Scham</b>						
Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung: 300 mg q4wks [ <b>p-Interaktionswert = 0,044</b> ]						
<b>C1-INH</b>	Placebo	14/17 (82)	6/19 (32)	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	3/17 (18)	13/19 (68)	10,111 (2,087; 49,000) <b>0,004</b>	2,708 (1,332; 5,507) <b>0,006</b>	0,513 (0,235; 0,790) <b>&lt; 0,001</b>
<b>orale Therapie</b>	Placebo	0/1 (0)	1/1 (100)	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	1/1 (100)	0/1 (0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
<b>C1-INH und orale Therapie</b>	Placebo	0/0 (n. b.)	0/1 (0)	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	0/0 (n. b.)	1/1 (100)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	Anzahl an Non-Respondern (MCID=6) n/N (%) <sup>a</sup>	Anzahl an Respondern (MCID=6) n/N (%) <sup>a</sup>	OR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RD (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert
keine LTP	Placebo	7/12 (58)	10/14 (71)	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	5/12 (42)	4/14 (29)	0,560 (0,110; 2,862) 0,486	0,756 (0,329; 1,736) 0,509	-0,144 (-0,544; 0,26) 0,481

a: Die MCID beschreibt Veränderungen eines Scores im Rahmen einer Intervention, die bedeutungsvoll für den Patienten ist. Die MCID des AE-QoL-Gesamtscores wurde anhand von 278 Patienten ausgewertet und beträgt 6 Punkte (26). N= Es werden alle Responder und Non-Responder in der jeweiligen Subgruppe dargestellt.

Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.6.1 (9).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Responderanalyse (Score: Angst/Scham) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung. Die Effekte sind in den Subgruppen nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „C1-INH“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lanadelumab 300 mg q4wks. Für den entgegengesetzten Effekt in der Subgruppe „keine LTP“ gab es keinen statistisch signifikanten Nachweis. Für die Subgruppen „orale Therapie“ und „C1-INH und orale Therapie“ konnten aufgrund der geringen Gruppengröße keine Ergebnisse berechnet werden. Es wird von keiner Effektmodifikation des Behandlungseffekts von Lanadelumab ausgegangen (Tabelle 4-78).

#### 4.3.1.3.5.4 Nebenwirkungen: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

Für die Endpunkte der Nutzendimension Nebenwirkungen liegen insgesamt drei Belege für eine Effektmodifikation vor, deren Subgruppenanalysen im Folgenden detailliert dargestellt werden.

#### Belege für eine Effektmodifikation – Häufigste (5%) UE: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) (Lanadelumab 300 mg q2wks)

Bezüglich des UEs „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (SOC) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-79 dargestellt.

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für das UE „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>HELP</b>							
<b>BMI [p-Interaktionswert = 0,038]</b>							
< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	Placebo	3	0 (0,0)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	0	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
18,5 kg/m <sup>2</sup> bis < 25 kg/m <sup>2</sup>	Placebo	12	4 (33,3)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	7	3 (42,9)	1,500 (0,220; 10,218)	1,286 (0,399; 4,148)	0,095 (-0,358; 0,549)	1,000
25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup>	Placebo	15	4 (26,7)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	10	8 (80,0)	11,000 (1,603; 75,502)	3,000 (1,226; 7,339)	0,533 (0,199; 0,867)	<b>0,015</b>
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	Placebo	11	6 (54,5)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	10	4 (40,0)	0,556 (0,098; 3,148)	0,733 (0,289; 1,861)	-0,145 (-0,568; 0,277)	0,670
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.  b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.  Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.  Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.  Quelle: Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03): r6067.5 (7).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den BMI der Patienten. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „25 kg/m<sup>2</sup> bis < 30 kg/m<sup>2</sup>“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar. Da die Gruppen jedoch nur eine geringe Fallzahl aufweisen und weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (Tabelle 4-79).

### Belege für eine Effektmodifikation – Häufigste (5%) UE: Schmerzen an der Injektionsstelle (PT) (Lanadelumab 300 mg q2wks)

Bezüglich des UEs „Schmerzen an der Injektionsstelle“ (PT) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-80 dargestellt.

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für das UE „Schmerzen an der Injektionsstelle“ (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>HELP</b>							
<b>BMI [p-Interaktionswert = 0,042]</b>							
< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	Placebo	3	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
	Lanadelumab 300 mg q2wks	0	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
18,5 kg/m <sup>2</sup> bis < 25 kg/m <sup>2</sup>	Placebo	12	4 (33,3)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	7	3 (42,9)	1,500 (0,220; 10,218)	1,286 (0,399; 4,148)	0,095 (-0,358; 0,549)	1,000
25 kg/m <sup>2</sup> bis < 30 kg/m <sup>2</sup>	Placebo	15	2 (13,3)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	10	7 (70,0)	15,167 (2,029; 113,346)	5,250 (1,358; 20,302)	0,567 (0,235; 0,899)	<b>0,009</b>
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	Placebo	11	6 (54,5)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	10	4 (40,0)	0,556 (0,098; 3,148)	0,733 (0,289; 1,861)	-0,145 (-0,568; 0,277)	0,670
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.  b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.  Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.  Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.  Quelle: Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03): r6051.6 (7).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (PT)“ ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den BMI der Patienten. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „25 kg/m<sup>2</sup> bis < 30 kg/m<sup>2</sup>“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar. Da die Gruppen jedoch nur eine geringe Fallzahl aufweisen und weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, sind auftretende Interaktionen jedoch nicht valide interpretierbar (Tabelle 4-80).

#### **Belege für eine Effektmodifikation – Häufigste (5%) UE: virale Infektion der oberen Atemwege (PT) (Lanadelumab 300 mg q2wks)**

Bezüglich des UEs „virale Infektion der oberen Atemwege“ (PT) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in Tabelle 4-81 dargestellt.

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert  $\leq 0,05$ ) für eine Interaktion für das UE „virale Infektion der oberen Atemwege“ (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RR (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	RD (vs. Placebo) 95 %-KI <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>HELP</b>							
Gewicht [p-Interaktionswert = 0,042]							
< 50 kg	Placebo	2	0 (0,0)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	8	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
50 kg bis < 75 kg	Placebo	24	9 (37,5)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	10	2 (20,0)	0,417 (0,072; 2,412)	0,533 (0,139; 2,043)	-0,175 (-0,490; 0,140)	0,437
75 kg bis < 100 kg	Placebo	9	1 (11,1)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	8	6 (75,0)	24,000 (1,741; 330,804)	6,750 (1,019; 44,711)	0,639 (0,275; 1,000)	<b>0,015</b>
≥ 100 kg	Placebo	6	1 (16,7)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	9	2 (22,2)	1,429 (0,100; 20,437)	1,333 (0,153; 11,641)	0,056 (-0,348; 0,459)	1,000
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.  b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.  Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.  Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.  Quelle: Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03): r6051.5 (7).  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „virale Infektion der oberen Atemwege (PT)“ ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht der Patienten. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „75 kg bis < 100 kg“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsarm feststellbar. Da die Gruppen jedoch nur eine geringe Fallzahl aufweisen und weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (Tabelle 4-81).

**Fazit zur Subgruppenanalyse**

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigten trotz einiger Belege über die Subgruppen hinweg keine konsistenten Ergebnisse, die auf eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal schließen lassen könnten. Somit stützen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen die Ergebnisse der jeweiligen Behandlungsarme Lanadelumab 300 mg q2wks und Lanadelumab 300 mg w4wks.

#### 4.3.1.3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Der Bewertung liegt eine RCT zugrunde. Die Ergebnisse der HELP-Studie werden im Folgenden zusammengefasst.

##### **Mortalität**

Endpunkte zur Nutzendimension Mortalität wurden in der HELP-Studie nicht explizit erhoben. Während der Studie traten jedoch keine Todesfälle auf.

##### **Morbidität**

Eine HAE-Erkrankung zeichnet sich durch wiederkehrende Schwellungen aus, die alle Körperregionen betreffen können (3). HAE-Attacken gehen oft mit starken Schmerzen einher und laryngeale Attacken können sogar lebensbedrohlich sein (3). Durch die Unvorhersehbarkeit des Zeitpunkts sowie der Schwere und Dauer der HAE-Attacken ist die Lebensqualität der Betroffenen stark eingeschränkt (4).

Das Ziel einer prophylaktischen HAE-Therapie ist es akute HAE-Attacken zu vermeiden. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde in der HELP-Studie in den Endpunkten Anzahl an HAE-Attacken, Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken, HAE-Attackenfreiheit und allgemeinen Gesundheitszustand erfasst.

##### ***Anzahl an HAE-Attacken***

Die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken wurde während der Run-in Periode und der Behandlungsphase erhoben. Während der Run-in Periode traten etwa gleich viele HAE-Attacken im Placebo-Arm und in den Interventionsarmen auf. Im Placebo-Arm traten durchschnittlich drei Attacken pro Monat auf und in den Lanadelumab-Armen durchschnittlich eine Attacke in zwei Monaten. Somit führte eine prophylaktische Therapie mit Lanadelumab zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl an HAE-Attacken im gesamten Behandlungszeitraum im Vergleich zu Placebo ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,131 (0,072; 0,238); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,267 (0,176; 0,405); < 0,001]) (Tabelle 4-22).

Neben dem gesamten Beobachtungszeitraum wurde auch die Anzahl von HAE-Attacken ab Tag 70 berechnet (Tag 70 bis Tag 182). Dies ist der Zeitpunkt, zu dem Lanadelumab mit einer Halbwertszeit von 14 Tagen den Steady-State erreicht. Dieser wurde in der DX-2930-02 Studie, durch PK-Parameter bestimmt.



Die monatliche Attackenrate im Steady-State-Zeitraum (Tag 70 bis Tag 182) war ebenfalls signifikant reduziert im Vergleich zu Placebo. Im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm war die Attackenrate im Vergleich zu Placebo um 91,5 % und im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm um 80,6 % reduziert (5). Die Ergebnisse bestätigen somit die Ergebnisse der Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken in der gesamten Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182). Die kalkulierte monatliche Attackenrate (LS Mean) lag bei 0,16 im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm und bei 0,37 im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm. Im gesamten Beobachtungszeitraum lag die kalkulierte monatliche Attackenrate (LS Mean) bei 0,257 im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm und 0,526 im 300 mg q4wks-Arm. Somit ist die Attackenrate im Steady-State-Zeitraum nochmals reduziert im Vergleich zum gesamten Behandlungszeitraum.

#### *Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts*

Die Patienten-berichteten HAE-Attacken wurden ermittelt, um einen möglichen Unterschied zwischen Patienten-berichteten und Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken aufzudecken. In der HELP-Studie waren die Ergebnisse jedoch vergleichbar, da auch bei den Patienten-berichteten HAE-Attacken signifikant weniger akute Attacken in den Lanadelumab-Armen im Vergleich zu Placebo auftraten (Tabelle 4-23).

Mit der Tipping-Point-Analyse wurde der Einfluss fehlender Daten untersucht. Die Analyse ergab, dass die HAE-Attackenrate in den Lanadelumab-Armen nach Abbruch der Studie durch den Patienten 35 und 22-Mal höher sein müsste als während der Studie um die bestehenden signifikanten Ergebnisse im Vergleich zu Placebo aufzuheben. Diese unplausibel hohen Tipping-Points bestätigen somit ebenfalls die Robustheit der Ergebnisse des primären Endpunkts (Tabelle 4-24).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass beide Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse des primären Wirksamkeitsendpunkts bestätigt haben.

Lanadelumab führte in allen Behandlungsarmen auch zu einer signifikanten Reduktion von Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,127 (0,065; 0,248); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,258 (0,163; 0,410); < 0,001]) (Tabelle 4-25) sowie von moderaten bis schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,166 (0,084; 0,329); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,267 (0,157; 0,455); < 0,001]) (Tabelle 4-27) im Vergleich zu Placebo.

Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme resultieren traten generell sehr selten auf. In den Lanadelumab-Armen war eine Reduktion zu beobachten, auch wenn keine signifikanten Ergebnisse erreicht wurden (Tabelle 4-28).

Laryngeale HAE-Attacken traten im Beobachtungszeitraum ebenfalls sehr selten auf (Tabelle 4-29). Im Placebo-Arm kam es während der Behandlungsphase im Vergleich zur Run-in Periode zu einem leichten Anstieg der laryngealen HAE-Attacken. In den Lanadelumab-Armen waren die Mittelwerte der Attackenraten geringer als im Placebo-Arm, wobei keine signifikanten Unterschiede feststellbar waren.

Abschließend ist festzustellen, dass bei der Anzahl von HAE-Attacken eine deutliche Reduktion der Attackenraten durch eine Behandlung mit Lanadelumab eingetreten ist.

### ***Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken***

Im gesamten Behandlungszeitraum trat bei 97,56% der Patienten im Placebo-Arm und nur bei 55,56 % und 68,97 % der Patienten in den Lanadelumab-Armen mindestens eine Attacke auf (Tabelle 4-32).

Die mediane Zeit bis zu ersten Attacke war unter der Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht ([HR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,26 (0,14; 0,49); < 0,001]); Lanadelumab 300 mg q4wks [0,38 (0,22; 0,67); < 0,001]). Die Zeit bis zur ersten HAE-Attacke betrug 59 Tage im 300 mg q2wks-Arm und 28 Tage im 300 mg q4wks-Arm. Im Placebo-Arm betrug die Zeit bis zur ersten Attacke nur acht Tage (Tabelle 4-32 und Abbildung 4-4).

23,08 % des Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm und 55,17 % im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm erlitten eine Attacke nach Tag 70 bis zum Ende der Behandlungsphase. Im Placebo-Arm erlitten fast alle Patienten (97,30 %) eine HAE-Attacke nach Tag 70 (Tabelle 4-33).

Die mediane Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 70 betrug 61 Tage im 300 mg q4wks-Arm, verglichen zum Placebo-Arm mit 12 Tagen. In allen Lanadelumab-Behandlungsarmen war somit eine signifikant längere Zeit bis zur ersten HAE-Attacke zu beobachten ([HR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,07 (0,03; 0,17); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,19 (0,10; 0,37); < 0,001]) (Tabelle 4-33 und Abbildung 4-5).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Therapie mit Lanadelumab die Zeit bis zum Auftreten der ersten HAE-Attacke signifikant verlängert.

### ***Reduktion von HAE-Attacken***

Eine Reduktion der HAE-Attacken von mehr als 50 % im Vergleich zur Run-in Periode wurde bei allen Teilnehmern erreicht, die in zweiwöchigem oder vierwöchigem Intervall mit 300 mg Lanadelumab behandelt wurden, verglichen mit nur 13 Teilnehmern (31,7 %) im Placebo-Arm. Die Chance, eine Reduktion der HAE-Attacken um mindestens die Hälfte im Vergleich zur Run-in Periode zu erreichen, war unter Lanadelumab-Therapie statistisch signifikant höher als im Placebo-Arm ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [116,11 (6,578; 2049,7); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [124,56 (7,068; 2195,1); < 0,001]) (Tabelle 4-36).

Eine mehr als 90-prozentige Reduktion erreichten 16 und 18 Patienten (55,2 und 66,7 %) in den Lanadelumab-Armen und nur zwei Studienteilnehmer (4,9 %) im Placebo-Arm. Die Chance, eine Reduktion der HAE-Attacken um mindestens 90 % zu erreichen, war in den Lanadelumab-Armen im Vergleich zum Placebo-Arm statistisch signifikant erhöht ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [39,000 (7,635; 199,21); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [24,000 (4,853; 118,68); < 0,001]) (Tabelle 4-36).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Lanadelumab einen signifikanten Effekt auf die Reduktion der HAE-Attacken hat.

### ***HAE-Attackenfreiheit***

12 Teilnehmer (44,4 %) im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm und 9 Teilnehmer (31,0 %) im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm waren attackenfrei bis Tag 182. Im Gegensatz dazu, blieb im Placebo-Arm nur ein Teilnehmer (2,4 %) bis zum Studienende attackenfrei (Tabelle 4-39).

Eine Therapie mit Lanadelumab führt bei signifikant mehr Patienten zu einer HAE-Attackenfreiheit ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [32,000 (3,824; 267,81); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [18,000 (2,129; 152,16); 0,001]).

Im Steady-State-Zeitraum (Tag 70 bis Tag 182) waren 76,9 % der Patienten im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm und 44,8 % der Patienten im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm attackenfrei im Vergleich zu 2,7 % im Placebo-Arm (5). Die Ergebnisse des Steady-State-Zeitraums bestätigen somit die Analysen zur HAE-Attackenfreiheit, die von Tag 0 bis Tag 182 mit einer Lanadelumab-Therapie erzielt wurden und verdeutlichen die Wirksamkeit von Lanadelumab.

Eine Therapie mit Lanadelumab führt somit bei signifikant mehr Patienten zu einer HAE-Attackenfreiheit und veranschaulicht die Wirksamkeit von Lanadelumab als Langzeitprophylaxe für HAE-Patienten.

### ***Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mit der EQ-5D VAS erhoben. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. Zwischen den verschiedenen Studienarmen war kein signifikanter Unterschied feststellbar (Tabelle 4-42).

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der HELP-Studie mit dem AE-QoL erhoben. Bei der Bewertung des Fragebogens wird ein Gesamtscore (raw total score) und vier Einzelscores (raw domain scores) für die Domänen Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung errechnet. Höhere Werte weisen auf eine größere Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Erkrankung hin. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich somit durch eine Verringerung des AE-QoL.

Bei den Mittelwertdifferenzen in Bezug auf den Gesamtscore kam es bei einer Behandlung mit Lanadelumab zu einer signifikanten Verbesserung des AE-QoL im Vergleich zu Placebo. Eine klinisch relevante Verbesserung (gemessen am Hedges'g) war bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen im Vergleich zu Placebo zu beobachten ([Hedges'g (95 %-KI)]: Lanadelumab 300 mg q2wks [-0,88 (-1,39; -0,37)]; Lanadelumab 300 mg q4wks [-0,67 (-1,16; -0,18)]). Diese Ergebnisse konnten in der Responderanalyse des AE-QoL bestätigt werden ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [7,20 (2,22; 23,37); < 0,01]); Lanadelumab 300 mg q4wks: [2,91 (1,05; 8,10); 0,04]).

Die Mittelwertdifferenzen des Einzelscores Funktion zeigten eine im Vergleich zu Placebo signifikante und klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in beiden Lanadelumab-Armen ([Hedges'g (95 %-KI)]: Lanadelumab 300 mg q2wks [-1,34 (-1,87; -0,80); Lanadelumab 300 mg q4wks [-0,82 (-1,32; -0,33)]) (Tabelle 4-45). In der Responderanalyse konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei und vier Wochen bestätigen ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [3,78 (1,18; 12,12); 0,03]; Lanadelumab 300 mg q4wks: [3,15 (1,04; 9,54); 0,004]) (Tabelle 4-48).

Die Mittelwertdifferenzen zeigten keine signifikanten Unterschiede im Einzelscore Fatigue und Stimmung (Tabelle 4-45). Die Responderanalyse des AE-QoL zeigte jedoch bei einer Behandlung mit 300 mg alle vier Wochen einen signifikanten Unterschied im RR und RD ([RR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [1,28 (0,76; 2,14); 0,3496]); Lanadelumab 300 mg q4wks: [1,58 (1,00; 2,50); 0,0494] (Tabelle 4-48).

Im Einzelscore Angst und Scham waren ebenfalls keine Unterschiede in Bezug auf die Mittelwertdifferenzen feststellbar (Tabelle 4-45). In der Responderanalyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [3,35 (1,14; 9,84); 0,03]; Lanadelumab 300 mg q4wks: [2,47 (0,89; 6,88); 0,08]) (Tabelle 4-48).

Die Mittelwertdifferenz im Einzelscore Ernährung zeigte eine signifikante Verbesserung des AE-QoL unter eine Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen ([Hedges'g (95 %-KI)]: Lanadelumab 300 mg q2wks [-0,82 (-1,33; -0,32)]; Lanadelumab 300 mg q4wks [-0,61 (-1,10; -0,12)]) (Tabelle 4-45). Bei der Responderanalyse waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine Langzeitprophylaxe-Therapie mit Lanadelumab in allen Scores zu einer Verbesserung des AE-QoL sowie zu einer erhöhten Anzahl an Respondern führt.

## Nebenwirkungen

Bei fast allen Patienten in den Lanadelumab-Armen (86,2 % und 96,3 %) trat mindestens ein UE auf. Im Placebo-Arm war der prozentuale Anteil an Teilnehmern, die mindestens ein UE erlitten, mit 75,6 % etwas geringer. Bei 25 von 29 Teilnehmern im 300 mg q4wks-Arm, 26 von 27 Teilnehmern im 300 mg q2wks-Arm und 31 von 41 Teilnehmern im Placebo-Arm traten UEs auf. Für eine Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [8,387 (1,006; 69,921); 0,040]; Lanadelumab 300 mg q4wks [2,016 (0,564; 7,205); 0,368]) (Tabelle 4-51).

Bei Betrachtung der detaillierten Analyse der Nebenwirkungen zeigt sich, dass eine gehäufte Nennung UE in den Lanadelumab-Armen hauptsächlich die SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ betraf. Diese Beschwerden wurden im Placebo-Arm von 34,1 % der Studienteilnehmer berichtet, in den Lanadelumab-Armen war dies bei 55,6 % (300 mg q2wks) bzw. bei 48,3 % (300 mg q4wks) der Studienteilnehmer der Fall. In der SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ war jedoch kein signifikanter Unterschied feststellbar. Zudem traten häufig UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ auf, die in den Lanadelumab-Armen jedoch ebenfalls nicht signifikant häufiger auftrat.

UE in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ traten nur im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm auf, wodurch sich ein signifikanter Unterschied zu Placebo ergibt ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [15,894 (0,819; 308,324); 0,022]) (Tabelle 4-52). Insgesamt waren nur vier Patienten betroffen. Bei genauer Betrachtung der zugehörigen PTs zeigte sich, dass jeweils nur ein Patient eine Pflanzenallergie, eine Arzneimittelunverträglichkeit, eine Unverträglichkeit und eine saisonale Allergie hatte. Da bezogen auf die PTs jeweils nur ein Patient betroffen war ist nicht von einem erhöhten Schadenspotential durch Lanadelumab auszugehen.

Insgesamt traten bei vier Studienteilnehmern SUE auf. Bei drei Patienten im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm und einem Patienten im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm trat eine SUE auf. Im Placebo-Arm traten keine SUE auf. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Lanadelumab und Placebo beobachtet werden ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [4,698 (0,184; 119,661); 0,397]; Lanadelumab 300 mg q4wks [10,962 (0,544; 220,844); 0,067]) (Tabelle 4-51).

Moderate oder schwere UE traten bei insgesamt 19 Studienteilnehmern (70,4 %) bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen und bei 16 Studienteilnehmern (55,2 %) bei einer Behandlung alle vier Wochen auf. Im Placebo-Arm waren 23 Teilnehmer (56,1 %) betroffen. Ein signifikanter Unterschied war nicht feststellbar ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [1,859 (0,663; 5,211); 0,310]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,963 (0,370; 2,508); 1,000]) (Tabelle 4-51).

UE, die zum Abbruch der Therapie führten, traten bei keinem Patienten im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm, einem Patienten im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm und bei einem Patienten im Placebo-Arm auf, was zu keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Placebo führte ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,491 (0,019; 12,498); 1,000]; Lanadelumab 300 mg q4wks [1,429 (0,086; 23,813); 1,000]) (Tabelle 4-51).

Es gab keine UE, die zum Tod der Studienteilnehmer führte (Tabelle 4-51).

Prüfarzt-bestätigte UE von besonderem Interesse, traten bei drei Patienten im 300 mg q2wks-Arm und einem Patienten im 300 mg q4wks-Arm auf. Der Unterschied zum Placebo-Arm war nicht signifikant ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [11,857 (0,587; 239,343); 0,058]; Lanadelumab 300 mg q4wks [4,368 (0,172; 111,089); 0,414]) (Tabelle 4-51).

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen weisen zusammengefasst darauf hin, dass es sich bei den häufig aufgetretenen UEs um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen handelt und eine Behandlung mit Lanadelumab nicht mit einem erhöhten Schadenspotenzial verbunden ist.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.



Tabelle 4-84: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
nicht zutreffend	nicht zutreffend

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-87: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.***

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

*Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-90: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	nicht zutreffend

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Lanadelumab wurde am 09. Oktober 2015 durch die Europäische Kommission zu einem OD bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE erklärt. Der OD-Status wurde am 26. Oktober 2018 durch das COMP bestätigt (1).

Basierend auf dem OD-Status gilt der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Lanadelumab zur Prophylaxe von HAE-Attacken durch die Zulassung, die am 22.11.2018 durch die EU Kommission erteilt wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 des SGB V als belegt. Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist laut VerfO des G-BA (5. Kapitel, Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) daher per se nicht notwendig, wurde aber der Vollständigkeit halber durchgeführt.

Gemäß VerfO des G-BA wird das Ausmaß des Zusatznutzens bei ODs auf Grundlage der Zulassungsstudien bewertet. Daher erfolgt die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen von Lanadelumab auf Grundlage der Daten der randomisierten, klinischen Phase-III-Zulassungsstudie (HELP-Studie) (6, 15). Die HELP-Studie entspricht den internationalen Standards der Good Clinical Practice.

In der doppelblinden HELP-Studie erfolgt der Vergleich zwischen der Intervention Lanadelumab und einem Placebo. Hierbei ist jedoch festzuhalten, dass die Behandlung von akuten HAE-Attacken zusätzlich sowohl im Placebo-Arm als auch in den Interventionsarmen erlaubt war. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berücksichtigt. Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen wurden nur patientenrelevante Endpunkte verwendet. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind in der Indikation allgemein anerkannt (Abschnitt 4.2.5.2).

Bei der HELP-Studie handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe I b. Die Studie wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse (Abschnitt 4.2.4 und 4.2.5.1) auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft. Für die Herleitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Studiendokumente (6, 15) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt. Die Methodik der Studie entspricht den internationalen Standards der Good Clinical Practice. Das Verzerrungspotential der HELP-Studie wird als niedrig bewertet.



#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen für Lanadelumab gilt aufgrund des OD-Status bereits durch die Zulassung als belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V). Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lanadelumab erfolgt auf Basis der HELP-Zulassungsstudie DX-2930-03 (HELP-Studie).

Lanadelumab wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE angewendet (45). Angioödeme sind akut auftretende Schwellungen, die bis zu sieben Tage andauern und in unregelmäßigen Abständen wiederkehren können (3). Die Ödeme können alle Körperregionen betreffen, am häufigsten treten jedoch Ödeme der Haut und gastrointestinale Ödeme auf, die mit abdominalen Krämpfen, Diarrhö und Erbrechen einhergehen können. Zudem können Patienten während der Attacken starke Schmerzen erleiden (46). HAE-Attacken können lebensbedrohlich für Patienten sein, wenn die Schwellungen die Atemwege blockieren (47, 48).

Zudem schränken die HAE-Attacken die Patienten stark in ihrer Lebensqualität ein. Viele Patienten können ihren täglichen oder beruflichen/schulischen Aufgaben nur schwer oder gar nicht nachkommen (4). Bei vielen Patienten hat die Krankheit auch Einfluss auf die seelische Gesundheit. So entwickeln einige Patienten Ängste oder Depressionen (4). Ziel der Prophylaxe-Therapie von Typ I und Typ II HAE-Patienten ist somit in erster Linie eine Attackenfreiheit bzw. eine möglichst lange Zeit ohne HAE-Attacken zu erreichen und somit neben den Symptomen während der Attacken auch die Unsicherheit der Patienten vor dem unerwarteten Auftreten von HAE-Attacken zu vermeiden.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Lanadelumab wird auf Basis der randomisierten, klinische Phase-III-Zulassungsstudie (HELP-Studie) quantifiziert (6, 15). In Tabelle 4-91 werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzen pro Endpunkt eingestuft.

Die HELP-Studie wurde in 41 verschiedenen Studienzentren in sechs verschiedenen Ländern (USA, vereinigtes Königreich, Italien, Deutschland, Kanada und Jordanien) durchgeführt. 23,2 % der Studienteilnehmer wurden in Europa behandelt (6). Es liegen keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen vor. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Tabelle 4-91: Zusammenfassung der Ergebnisse der HELP-Studie

Endpunkt	Effektmaße	Ergebnisse Lanadelumab vs. Placebo		Zusatznutzen
		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
<b>Morbidität</b>				
<b>Anzahl von HAE-Attacken</b>				
Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken	monatliche Attackenrate  Rate Ratio (95 %-KI) p-Wert	0,309 vs. 2,455  0,131 (0,072; 0,238) <b>&lt; 0,001</b>	0,604 vs. 2,455  0,267 (0,176; 0,405) <b>&lt; 0,001</b>	<b>beträchtlich</b>
Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern	monatliche Attackenrate  Rate Ratio (95 %-KI) p-Wert	0,263 vs. 2,212  0,127 (0,065; 0,248) <b>&lt; 0,001</b>	0,508 vs. 2,212  0,258 (0,163; 0,410) <b>&lt; 0,001</b>	<b>beträchtlich</b>
moderate bis schwere Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken	monatliche Attackenrate  Rate Ratio (95 %-KI) p-Wert	0,246 vs. 1,418  0,166 (0,084; 0,329) <b>&lt; 0,001</b>	0,374 vs. 1,418  0,267 (0,157; 0,455) <b>&lt; 0,001</b>	<b>beträchtlich</b>

Endpunkt	Effektmaße	Ergebnisse Lanadelumab vs. Placebo		Zusatznutzen
		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme resultieren	monatliche Attackenrate  Rate Ratio (95 %-KI) p-Wert	0,035 vs.0,031  0,354 (0,038; 3,278) 0,360	0,026 vs. 0,031  0,829 (0,167; 4,129) 0,819	<b>nicht quantifizierbar<sup>a</sup></b>
Prüfarzt-bestätigte laryngeale HAE-Attacken	monatliche Attackenrate  Rate Ratio (95 %-KI) p-Wert	0,047 vs. 0,115  0,405 (0,072; 2,269) 0,304	0,011 vs. 0,115  0,184 (0,019; 1,834) 0,149	<b>nicht quantifizierbar<sup>a</sup></b>
<b>Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken</b>				
Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0	Tage  HR (95 %-KI) p-Wert	59 vs. 8  0,26 (0,14; 0,49) <b>&lt; 0,001</b>	28 vs. 8  0,38 (0,22; 0,67) <b>&lt; 0,001</b>	<b>erheblich</b>
Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70	Tage  HR (95 %-KI) p-Wert	n. b. vs. 12  0,07 (0,03; 0,17) <b>&lt; 0,001</b>	61 vs. 12  0,19 (0,10; 0,37) <b>&lt; 0,001</b>	<b>erheblich</b>
<b>Reduktion von HAE-Attacken</b>				
≥ 50 % Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ab der Run-in Periode	Anzahl Studienteilnehmer  OR (95 %-KI) p-Wert	100 % vs. 31,7 %  116,11 <b>(6,578; 2049,7)</b> <b>&lt; 0,001</b>	100 % vs. 31,7 %  124,56 <b>(7,068; 2195,1)</b> <b>&lt; 0,001</b>	<b>erheblich</b>
≥ 90 % Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ab der Run-in Periode	Anzahl Studienteilnehmer  OR (95 %-KI) p-Wert	66,7 % vs. 4,9 %  39,000 <b>(7,635; 119,21)</b> <b>&lt; 0,001</b>	55,2 % vs. 4,9 %  24,000 <b>(4,853; 118,68)</b> <b>&lt; 0,001</b>	<b>erheblich</b>
<b>HAE-Attackenfreiheit</b>				
Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase	Attackenfreiheit  OR (95 %-KI) p-Wert	44,4 % vs. 2,4 %  32,000 <b>(3,824; 267,81)</b> <b>&lt;0,001</b>	31,0 % vs. 2,4 %  18,000 <b>(2,129; 152,16)</b> <b>0,001</b>	<b>erheblich</b>
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>				
EQ-5D VAS	mittlere Differenz	kein signifikanter Trend zu erkennen		<b>nicht quantifizierbar</b>

Endpunkt	Effektmaße	Ergebnisse Lanadelumab vs. Placebo		Zusatznutzen
		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Mittelwertdifferenz)</b>				
AE-QoL (Gesamt)	LS Mean Differenz (95 %-KI) p-Wert  Hedges'g (95 %-KI)	-16,57 (-28,53; -4,62) <b>0,0025</b>  -0,88 <b>(-1,39; -0,37)</b>	-12,66 (-24,51; -0,80) <b>0,0315</b>  -0,67 (-1,16; -0,18)	<b>beträchtlich</b>
AE-QoL (Funktion)	LS Mean Differenz (95 %-KI) p-Wert  Hedges'g (95 %-KI)	-30,55 (-45,07; -16,03) <b>&lt; 0,0001</b>  -1,34 <b>(-1,87; -0,80)</b>	-18,88 (-33,23; -4,52) <b>0,0046</b>  -0,82 <b>(-1,32; -0,33)</b>	<b>beträchtlich</b>
AE-QoL (Fatigue/Stimmung)	LS Mean Differenz (95 %-KI) p-Wert  Hedges'g (95 %-KI)	-14,00 (-28,84; 0,85) 0,0721  -0,60 (-1,10; -0,10)	-12,07 (-26,80; 2,65) 0,1474  -0,51 (-1,00; -0,03)	<b>nicht quantifizier- bar</b>
AE-QoL (Angst/Scham)	LS Mean Differenz (95 %-KI) p-Wert  Hedges'g (95 %-KI)	-8,60 (-23,83; 6,64) 0,4582  -0,36 (-0,85; 0,13)	-7,30 (-22,44; 7,84) 0,5919  -0,30 (-0,78; 0,18)	<b>nicht quantifizier- bar</b>
AE-QoL (Ernährung)	LS Mean Differenz (95 %-KI) p-Wert  Hedges'g (95 %-KI)	-18,54 (-32,96; -4,12) <b>0,0059</b>  -0,82 <b>(-1,33; -0,32)</b>	-13,84 (-28,03; 0,34) 0,0584  -0,61 (-1,10; -0,12)	<b>beträchtlich</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Responderanalyse)</b>				
AE-QoL (Gesamt)	Responder  OR (95 %-KI) p-Wert	80,77 % vs. 36,84 %  7,20 (2,22; 23,37) <b>&lt; 0,01</b>	62,96 % vs. 36,84 %  2,91 (1,05; 8,10) <b>0,04</b>	<b>beträchtlich</b>
AE-QoL (Funktion)	Responder  OR (95 %-KI) p-Wert	80,77 % vs. 52,63 %  3,78 (1,18; 12,12) <b>0,03</b>	77,78 % vs. 52,63 %  3,15 (1,04; 9,54) <b>0,004</b>	<b>beträchtlich</b>
AE-QoL (Fatigue/Stimmung)	Responder  OR (95 %-KI) p-Wert	53,85 % vs. 42,11 %  1,60 (0,59; 4,38) 0,36	66,67 % vs. 42,11 %  2,75 (0,98; 7,68) 0,05	<b>nicht quantifizier- bar</b>

Endpunkt	Effektmaße	Ergebnisse Lanadelumab vs. Placebo		Zusatznutzen
		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
AE-QoL (Angst/Scham)	Responder  OR (95 %-KI) p-Wert	73,08% vs. 44,74 %  3,35 (1,14; 9,84) <b>0,03</b>	66,67 % vs. 44,74 %  2,47 (0,89; 6,88) 0,08	<b>beträchtlich</b>
AE-QoL (Ernährung)	Responder  OR (95 %-KI) p-Wert	65,38 % vs. 42,11 %  2,60 (0,92; 7,30) 0,07	51,85 % vs. 42,11 %  1,48 (0,55; 3,99) 0,44	<b>nicht quantifizier- bar</b>
<b>UE</b>				
jegliche UEs	Ereignis  OR (95 %-KI) p-Wert	96,3 % vs. 75,6 %  8,387 (1,006; 69,921) <b>0,040</b>	86,2 % vs. 75,6 %  2,016 (0,564; 7,205) 0,368	<b>kein größerer Schaden<sup>b</sup></b>
jegliche SUEs	Ereignis  OR (95 %-KI) p-Wert	3,7 % vs. 0,0 %  4,698 (0,184; 119,661) 0,397	10,3 % vs. 0,0 %  10,962 (0,544; 220,844) 0,067	<b>kein größerer Schaden</b>
alle moderaten oder schweren UEs	Ereignis  OR (95 %-KI) p-Wert	70,4 % vs. 56,1 %  1,859 (0,663; 5,211) 0,310	55,2 % vs. 56,1 %  0,963 (0,370; 2,508) 1,000	<b>kein größerer Schaden</b>
UE, die zum Abbruch führen	Ereignis  OR (95 %-KI) p-Wert	0,0 % vs. 2,4 %  0,491 (0,019; 12,498) 1,000	3,4 % vs. 2,4 %  1,429 (0,086; 23,813) 1,000	<b>kein größerer Schaden</b>
UE, die zum Tod führen	Ereignis  OR (95 %-KI) p-Wert	0,0 % vs. 0,0 %  n. b. n. b. n. b.	0,0 % vs. 0,0 %  n. b. n. b. n. b.	<b>kein größerer Schaden</b>
alle Prüfarzt-bestätigten UE von besonderem Interesse	Ereignis  OR (95 %-KI) p-Wert	11,1 % vs. 0,0 %  11,857 (0,587; 239,343) 0,058	3,4 % vs. 0,0 %  4,368 (0,172; 111,089) 0,414	<b>kein größerer Schaden</b>

Endpunkt	Effektmaße	Ergebnisse Lanadelumab vs. Placebo		Zusatznutzen
		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
<p>a: Aufgrund der in allen Therapiearmen sehr geringen Anzahl an HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme resultierten, sowie der geringen Anzahl an laryngealen HAE-Attacken ist eine Aussage über den Zusatznutzen von Lanadelumab gegenüber der Kontrolltherapie nicht möglich.</p> <p>b: Obwohl ein signifikanter Unterschied bezüglich jeglicher UEs besteht, ist von keinem größeren Schaden durch eine Behandlung mit Lanadelumab auszugehen. Bei den berichteten Symptomen handelt es sich um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, die insgesamt nur sehr selten aufgetreten sind.</p> <p>Quelle:            Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.2.1, Tabelle 14.2.3.1, Tabelle 14.2.4.1, Tabelle 14.2.8.5, Tabelle 14.2.11.1 (6).            Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6044.1, r6044.2, r6035.1, r6035.2, r6035.3 (7).            PRO-Bericht (DX-2930-03): Tabelle 1.2, Tabelle 1.4, Tabelle 3.2, Tabelle 1.1, Tabelle 1.3, Tabelle 6.1 (a-e) und 6.3 (a-e) (8).            Nachberechnung PRO-Bericht (DX-2930-03): Tabelle 3.3, Tabelle 6.5 (a-e) und Tabelle 6.6 (a-e) (9).            Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

### Mortalität

Die Mortalität wurde in der HELP-Studie nicht erhoben. Etwaige Todesfälle wurden im Rahmen der Erfassung der Nebenwirkungen dokumentiert. Während des Studienverlaufs traten in der HELP-Studie keine Todesfälle auf.

### Morbidität

Im Rahmen der Morbidität wurden folgende Endpunkte erhoben:

- Anzahl an HAE-Attacken
- Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken
- Reduktion von HAE-Attacken
- HAE-Attackenfreiheit
- allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils von Lanadelumab gegenüber dem Placebo-Arm für sämtliche auswertbare Endpunkte zur Häufigkeit von HAE-Attacken, aber auch hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten von HAE-Attacken, zur Reduktion der HAE-Attacken bis hin zur vollständigen HAE-Attackenfreiheit, kann für Lanadelumab im Vergleich zu Placebo ein Zusatznutzen aus den Daten der pivotalen Studie abgeleitet werden.

Der allgemeine Gesundheitszustand blieb in allen Lanadelumab-Behandlungsarmen weitgehend unverändert.

Das Erreichen einer HAE-Attackenfreiheit, einer verlängerten Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken sowie eine deutliche Reduktion von HAE-Attacken durch die Therapie mit Lanadelumab stellt per se, aufgrund der damit einhergehenden Freiheit von schweren Symptomen einen patientenrelevanten Zusatznutzen dar. Dies stimmt überein mit den Aussagen des G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs vom 24.01.2018 (Beratungsanforderung 2017-B-279) (16). Die Patientenrelevanz lässt sich vor allem dadurch begründen, dass die Patienten stark unter den Folgen einer HAE-Attacke leiden, die sich unter anderem durch eine Einschränkung des Alltags (4), starke Schmerzen vor allem bei abdominalen Attacken (46), entstellende Ödeme im Gesicht (49) und durch lebensbedrohliche laryngeale Attacken (48) bemerkbar machen. Zudem leiden viele Patienten unter einer Angst vor erneuten Attacken und zeigen Anzeichen einer Depression (4).

Nachfolgend werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte und der daraus abzuleitende Zusatznutzen für eine Therapie mit Lanadelumab dargestellt.

### ***Anzahl von HAE-Attacken***

Die Routineprophylaxe mit Lanadelumab konnte die Anzahl von HAE-Attacken im Vergleich zu Placebo signifikant reduzieren. Somit führt eine Therapie mit Lanadelumab zu einer signifikanten Abschwächung von schweren Symptomen (HAE-Attacken). Das Rate Ratio zeigt bei sämtlichen auswertbaren Endpunkten zur Anzahl an HAE-Attacken einen beträchtlichen Vorteil für Patienten, die eine Lanadelumab-Therapie erhalten haben.

Bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen war die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken im Behandlungszeitraum im Vergleich zur Placebo signifikant reduziert ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0,131 (0,072; 0,238); < 0,001]) (Tabelle 4-91). Auch die Behandlung mit 300 mg alle vier Wochen führte zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl an HAE-Attacken im Vergleich zu Placebo ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0,267 (0,176; 0,405); < 0,001]) (Tabelle 4-91). Die Ergebnisse konnten durch Sensitivitätsanalysen bestätigt werden (Tabelle 4-23 und Tabelle 4-24).

Neben dem gesamten Beobachtungszeitraum wurde auch die Anzahl von HAE-Attacken ab Tag 70 berechnet (Tag 70 bis Tag 182). Dies ist der Zeitpunkt, zu dem Lanadelumab mit einer Halbwertszeit von 14 Tagen den Steady-State erreicht. Dieser wurde in der DX-2930-02 Studie durch PK-Parameter bestimmt.

Die monatliche Attackenrate im Steady-State-Zeitraum (Tag 70 bis Tag 182) war ebenfalls signifikant reduziert im Vergleich zu Placebo. Im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm war die Attackenrate im Vergleich zu Placebo um 91,5 % und im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm um 80,6 % reduziert (5). Die Ergebnisse bestätigen somit die Ergebnisse der Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken in der gesamten Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182). Die kalkulierte monatliche Attackenrate (LS Mean) lag bei 0,16 im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm und bei 0,37 im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm. Im gesamten Beobachtungszeitraum lag die kalkulierte monatliche Attackenrate (LS Mean) bei 0,257 im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm und 0,526 im 300 mg q4wks-Arm. Somit ist die Attackenrate im Steady-State-Zeitraum nochmals reduziert im Vergleich zum gesamten Behandlungszeitraum.

Zudem traten bei den Studienteilnehmern unter Lanadelumab-Therapie im Vergleich zu Placebo signifikant seltener HAE-Attacken auf, die eine Akuttherapie erforderten. Eine Lanadelumab-Routineprophylaxe konnte zudem deutlich die Häufigkeit des Auftretens von moderaten bis schweren HAE-Attacken reduzieren (Tabelle 4-91).

Bei HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme resultierten sowie bei laryngealen HAE-Attacken, konnte aufgrund der kleinen Fallzahl kein aussagekräftiger statistischer Vergleich berechnet werden (Tabelle 4-91).

Für den Endpunkt Anzahl an HAE-Attacken lässt sich im Vergleich zur Placebo-Therapie aus den in der HELP-Studie gewonnenen Daten zusammenfassend ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten, da die Patienten durch die Verringerung der Häufigkeit der Attacken deutlich seltener unter den zum Teil schweren Symptomen der HAE-Attacken leiden.

#### *Langzeitergebnisse aus der HELP-Extension-Studie (DX-2930-04)*

Die Ergebnisse der HELP-Studie konnten auch über einen die Dauer der pivotalen Studie hinausgehenden Zeitraum bestätigt werden.

In der Open-Label Verlängerungsstudie (HELP-Extension) wird die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit einer Routineprophylaxe mit Lanadelumab bei Patienten mit HAE-Typ I und Typ II untersucht. Es wurden Studienteilnehmer aus der HELP-Studie (Rollover-Patienten) sowie HAE-Patienten, die zuvor nicht mit Lanadelumab behandelt worden waren (Nicht-Rollover-Patienten) aufgenommen. Neben den Patienten, die schon im Rahmen der HELP-Studie mit einer von drei verschiedenen Lanadelumab-Dosierungen behandelt wurden, wurden auch die Studienteilnehmer aus dem Placebo-Arm in die HELP-Extension-Studie eingeschlossen (50).

Die eingeschlossenen Rollover-Patienten erhielten nach Einschluss in die HELP-Extension-Studie eine Einzeldosis von 300 mg Lanadelumab. Nach der ersten HAE-Attacke („dose and wait Phase“) wurde den Studienteilnehmern 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verabreicht. Letztendlich wurden 109 Studienteilnehmer aus der HELP-Studie in die HELP-Extension-Studie eingeschlossen (51).



Nachdem die Rollover-Patienten die „dose and wait“ Phase beendet hatten und mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen behandelt wurden, blieb die Effizienz von Lanadelumab, die in der HELP-Studie beobachtet wurde, erhalten. Dies zeigte sich in einer anhaltenden geringeren Anzahl an HAE-Attacken bei den Rollover-Patienten. Am Ende der HELP-Studie lag die mediane Attackenrate der Rollover-Patienten bei 0,15 Attacken pro Monat in allen Lanadelumab-Behandlungsarmen. Im Rahmen der HELP-Extension-Studie reduzierte sich die mediane Attackenrate während der Behandlung mit Lanadelumab, trotz der Unterbrechung in der „dose and wait“-Phase, für die Rollover-Patienten erneut. Die Raten lagen zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse der HELP-Extension-Studie im gesamten Behandlungszeitraum bei 0,00 bis 0,18 Attacken pro Monat, sodass maximal eine Attacke in fünf Monaten auftrat. Somit wurden unter der HELP-Extension-Studie eine weitere Abnahme der HAE-Attacken erreicht (51).

Eine anhaltende Abnahme der HAE-Attackenrate trat auch in den Endpunkten, HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine akute Therapie erfordern und bei moderaten und schweren HAE-Attacken auf (51).

#### Fazit für den Endpunkt Anzahl von HAE-Attacken

Zusammengefasst lässt sich hinsichtlich der Anzahl von HAE-Attacken im Vergleich mit der Placebo-Therapie sowie auf Basis der HELP-Extensions-Studie ein beträchtlicher Zusatznutzen für Lanadelumab ableiten. Auf Basis der pivotalen RCT, die eine mit hoher qualitative Ergebnissicherheit gewährleistet, liegt hiermit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

#### ***Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken***

Eine Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab führt im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der ersten HAE-Attacke.

Im Placebo-Arm trat, mit Ausnahme eines Patienten, bei allen Patienten (97,56 %) mindestens eine Attacke während der Behandlungsphase auf. In den Lanadelumab-Armen trat hingegen nur bei 55,56 % und 58,97 % der Patienten mindestens eine Attacke während des Behandlungszeitraums auf (Tabelle 4-32).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken im gesamten Beobachtungszeitraum war bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen mit 59 Tagen signifikant länger als im Placebo-Arm mit nur acht Tagen ([HR (95 %-KI); p-Wert]: [0,26 (0,14; 0,49); < 0,001]). Auch bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle vier Wochen war das Risiko eine erste Attacke unter einer Lanadelumab-Therapie zu erleiden im Vergleich zum Placebo-Arm signifikant reduziert ([HR (95 %-KI); p-Wert]: [0,38 (0,22; 0,67); < 0,001]) (Tabelle 4-91).

Nach Tag 70 bis zum Ende der Studie erlitten nur 23,08 % der Patienten im 300 mg q2wks-Arm und 55,17 % des 300 mg q4wks-Arms eine Attacke. Im Placebo-Arm trat nach Tag 70 bis zum Ende der Studie bei fast allen Patienten (97,30 %) eine HAE-Attacke auf (Tabelle 4-33)

Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer HAE-Attacke nach Tag 70 betrug 61 Tage bei Patienten, die mit 300 mg Lanadelumab alle vier Wochen behandelt wurden im Vergleich zu 12 Tagen im Placebo-Arm ( $p < 0,001$ ). Das HR für die Interventionsarme beträgt 0,07 (95 %-KI: 0,03; 0,17) bei einer Behandlung alle zwei Wochen und 0,19 (95 %-KI: 0,10; 0,37) bei einer Behandlung alle vier Wochen und entspricht damit einer Reduktion des Risikos für das Auftreten einer Attacke um 81 bis 93 % (Tabelle 4-91).

Während der durch Lanadelumab signifikant verlängerten Zeit bis zum Auftreten einer HAE-Attacke, bleiben die Patienten durch das Ausbleiben der Attacken symptomfrei. Dies geht mit einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Lanadelumab gegenüber der Kontrolltherapie einher.

#### Fazit für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken

Im Vergleich mit einer Placebo-basierten Therapie zeigte sich für Lanadelumab für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten einer HAE-Attacke ein erheblicher Zusatznutzen.

#### **Reduktion von HAE-Attacken**

Unter einer Routineprophylaxe mit Lanadelumab erreichten signifikant mehr Patienten eine mehr als 50-prozentige bzw. mehr als 90-prozentige Reduktion der HAE-Attacken im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm.

Bei allen Patienten, die eine Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen erhalten hatten, kam es zu einer mehr als 50-prozentigen Reduktion der HAE-Attacken im Vergleich zur Run-in Periode, während dies nur bei 31,7 % der Patienten im Placebo-Arm beobachtet wurde. Dieser Effekt war statistisch signifikant ([OR(95 %-KI)]: [116,11 (6,578; 2049,7)]).

Eine mehr als 90-prozentige Reduktion der Attackenrate im Vergleich zur Run-in Periode wurde bei 66,7 % der Patienten des Lanadelumab-Arms bei einer Therapie mit 300 mg alle zwei Wochen beobachtet, während dies nur bei 4,9 % der Patienten im Placebo-Arm der Fall war. Der Unterschied im Vergleich zu Placebo war ebenfalls statistisch signifikant ([OR (95 %-KI)]: [39,000 (7,635; 199,21)]) (Tabelle 4-91).

Auch bei einer Behandlung mit Lanadelumab alle vier Wochen kam es zu einer signifikanten Reduktion der HAE-Attacken um mehr als 50 % ([OR (95 %-KI)]: [124,56 (7,068; 2195,1)]) bzw. mehr als 90 % ([OR (95 %-KI)]: [24,000 (4,853; 118,68)]) im Vergleich zum Placebo-Arm (Tabelle 4-91).

### Fazit für den Endpunkt Reduktion von HAE-Attacken

Die Ergebnisse zur Anzahl an Patienten, die eine mindestens 50 %ige oder 90 %ige Reduktion der Attacken im Vergleich zur Run-in Periode aufwiesen, komplettieren die Ergebnisse zur Attackenrate sowie zur Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken nach Studienbeginn. Eine Halbierung der HAE-Attacke und eine Reduktion der HAE-Attacken im Vergleich zur Run-in Periode um sogar 90 % kann als weitestgehende Symptomfreiheit der Patienten interpretiert werden. Demnach lässt sich aus den Ergebnissen zum Endpunkt Reduktion der HAE-Attacken auf Basis der hohen Aussagesicherheit der HELP-Studie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableiten.

### ***HAE-Attackenfreiheit***

Eine HAE-Attackenfreiheit wurde bei signifikant mehr Patienten im Lanadelumab-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm beobachtet.

Im gesamten Beobachtungszeitraum waren 12 Patienten unter einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen attackenfrei. Nur ein Patient im Placebo-Arm blieb attackenfrei. Damit ergibt sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo ([OR (95 %-KI)]: [32,000 (3,824; 267,81)]) (Tabelle 4-91).

Auch bei einer Behandlung mit Lanadelumab alle vier Wochen ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo ([OR (95 %-KI)]: [18,000 (2,129; 152,16)]) (Tabelle 4-91).

Im Steady-State-Zeitraum (Tag 70 bis Tag 182) waren 76,9 % der Patienten im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm und 44,8 % der Patienten im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm attackenfrei im Vergleich zu 2,7 % im Placebo-Arm (5). Die Ergebnisse des Steady-State-Zeitraums bestätigen somit die Analysen zur HAE-Attackenfreiheit, die von Tag 0 bis Tag 182 mit einer Lanadelumab-Therapie erzielt wurden und verdeutlichen die Wirksamkeit von Lanadelumab.

### Fazit für den Endpunkt HAE-Attackenfreiheit

Diese langfristige durch die Attackenfreiheit bedingte Freiheit von zum Teil schweren bis lebensbedrohlichen Attacken geht mit einem erheblichen Zusatznutzen für die Lanadelumab-Therapie einher. Aus der HELP-Studie lässt sich für den Endpunkt Attackenfreiheit demnach ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zur Kontrolltherapie ableiten.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AE-QoL) wurden folgende Endpunkte erhoben:

- AE-QoL – Mittelwertdifferenzen
- AE-QoL – Responderanalysen

Eine Prophylaxe-Therapie mit Lanadelumab führt generell in allen Scores zu einer Verbesserung des AE-QoL sowie zu einer erhöhten Anzahl an Respondern, gemessen an einer MCID von sechs Punkten.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der HELP-Studie mit dem AE-QoL erhoben. Bei der Bewertung des Fragebogens wird ein Gesamtscore (raw total score) berechnet und vier Einzelscores (raw domain scores) für die Domänen Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung. Höhere Werte weisen auf eine größere Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Erkrankung hin. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich somit durch eine Verringerung des AE-QoL.

In Bezug auf den Gesamtscore kam es bei einer Behandlung mit Lanadelumab zu einer signifikanten Verbesserung des AE-QoL im Vergleich zu Placebo. Eine klinisch relevante Verbesserung (gemessen am Hedges'g) war bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen zu beobachten ([Hedges'g (95 %-KI)]: Lanadelumab 300 mg q2wks [-0,88 (-1,39; -0,37)]; Lanadelumab 300 mg q4wks [-0,67 (-1,16; -0,18)] (Tabelle 4-91).

Der Einzelscore Funktion zeigte eine im Vergleich zu Placebo signifikante und klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in beiden Lanadelumab-Armen ([Hedges'g (95 %-KI)]: Lanadelumab 300 mg q2wks [-1,34 (-1,87; -0,80); Lanadelumab 300 mg q4wks [-0,82 (-1,32; -0,33)] (Tabelle 4-91).

Diese Ergebnisse konnten in der Responderanalyse des AE-QoL in Bezug auf den Gesamtscore bestätigt werden ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [7,20 (2,22; 23,37); < 0,01]); Lanadelumab 300 mg q4wks: [2,91 (1,05; 8,10); 0,04]). Bei dem Einzelscore Funktion konnte die Responderanalyse einen signifikanten Unterschied bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei oder vier Wochen bestätigen ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [3,78 (1,18; 12,12); 0,03]; Lanadelumab 300 mg q4wks: [3,15 (1,04; 9,54); 0,004]) (Tabelle 4-91).

Die Mittelwertdifferenzen zeigten keine signifikanten Unterschiede im Einzelscore Fatigue und Stimmung (Tabelle 4-91). Die Responderanalyse des AE-QoL zeigte jedoch bei einer Behandlung mit 300 mg alle vier Wochen einen signifikanten Unterschied im RR und RD ([RR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [1,28 (0,76; 2,14); 0,3496]); Lanadelumab 300 mg q4wks: [1,58 (1,00; 2,50); 0,0494] (Tabelle 4-91).

Im Einzelscore Angst und Scham waren ebenfalls keine Unterschiede in Bezug auf die Mittelwertdifferenzen feststellbar (Tabelle 4-91). In der Responderanalyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [3,35 (1,14; 9,84); 0,03]; Lanadelumab 300 mg q4wks: [2,47 (0,89; 6,88); 0,08]) (Tabelle 4-91).

Im Einzelscore Ernährung verbesserte sich der AE-QoL signifikant unter eine Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen im Vergleich zu Placebo ([Hedges'g (95 %-KI)]: Lanadelumab 300 mg q2wks [-0,82 (-1,33; -0,32)]; Lanadelumab 300 mg q4wks [-0,61 (-1,10; -0,12)] (Tabelle 4-91).

In Anbetracht des großen Einflusses der Erkrankung auf die Lebensqualität der Patienten, stellt eine Verbesserung des AE-QoL bzw. eine höhere Anzahl an Respondern einen beträchtlichen Zusatznutzen dar. Dies ist vor allem dadurch begründet, dass unvorhersehbare HAE-Attacken, die in ihrer Schwere und Dauer stark unterschiedlich auftreten können, zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität der Patienten führen. Viele Patienten können ihren alltäglichen Aufgaben nur schwer nachkommen, können sich nicht oder nur eingeschränkt um Angehörige kümmern und benötigen teilweise selbst Unterstützung (4). Zudem können die Patienten während akuten Attacken häufig nicht ihrem Beruf nachgehen oder müssen der Schule fernbleiben (52). Wenn die Ödeme im Gesicht auftreten, fühlen sich viele Patienten so entsetzt, dass sie das Haus nur ungern verlassen möchten. Bei abdominalen Attacken berichteten die Patienten häufig starke Schmerzen, die sogar dazu führte, dass Patienten Bettruhe halten mussten (46). Weiterhin können laryngeale Attacken lebensbedrohlich für die Patienten sein (48). In der „HAE Burden of Illness Study“ gaben viele Patienten an Anzeichen von Angst und Depressionen zu verspüren (4). Eine Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (17).

#### Fazit für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – AE-QoL

Aus den Ergebnissen zum AE-QoL lässt sich für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den AE-QoL-Gesamtscore, für die Einzelscores Funktion, Ernährung sowie Angst und Scham ableiten.

#### **Nebenwirkungen**

Im Dossier wird eine Übersicht sowie eine Detaildarstellung nach SOC und PT über jegliche UE, jegliche SUE, alle moderaten oder schweren UE, UE, die zum Abbruch führen und allen Prüfarzt-bestätigten UE von besonderem Interesse dargestellt.

Zusammenfassend lässt sich aus den Daten der HELP-Studie kein größerer Schaden durch eine Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zur Placebo-Therapie für die Endpunkte zur Nutzendimension Nebenwirkungen feststellen.

Bei fast allen Patienten in den Lanadelumab-Armen (86,2 % und 96,3 %) trat mindestens ein UE auf. Im Placebo-Arm war der prozentuale Anteil an Teilnehmern, die mindestens ein UE erlitten, mit 75,6 % etwas geringer. Bei 25 von 29 Teilnehmern im 300 mg q4wks-Arm, 26 von 27 Teilnehmern im 300 mg q2wks-Arm und 31 von 41 Teilnehmern im Placebo-Arm traten UEs auf. Für eine Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [8,387 (1,006; 69,921); 0,040]; Lanadelumab 300 mg q4wks [2,016 (0,564; 7,205); 0,368]) (Tabelle 4-91).

Bei Betrachtung der detaillierten Analyse der Nebenwirkungen zeigt sich, dass eine gehäufte Nennung UE in den Lanadelumab-Armen hauptsächlich die SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ betraf. Diese Beschwerden wurden im Placebo-Arm von 34,1 % der Studienteilnehmer berichtet, in den Lanadelumab-Armen war dies bei 55,6 % (300 mg q2wks) bzw. bei 48,3 % (300 mg q4wks) der Studienteilnehmer der Fall. In der SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ war jedoch insgesamt kein signifikanter Unterschied feststellbar (Tabelle 4-52). Zudem traten häufig UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ auf, die jedoch ebenfalls nicht in den Lanadelumab-Armen nicht signifikant häufiger auftrat.

UE in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ traten nur im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm auf, wodurch sich ein signifikanter Unterschied zu Placebo ergibt ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks: [15,894 (0,819; 308,324); 0,022]) (Tabelle 4-52). Insgesamt waren nur vier Patienten betroffen. Bei genauer Betrachtung der zugehörigen PTs zeigte sich, dass jeweils nur ein Patient eine Pflanzenallergie, eine Arzneimittel-unverträglichkeit, eine Unverträglichkeit und eine saisonale Allergie hatte. Da bezogen auf die PTs jeweils nur ein Patient betroffen war ist nicht von einem erhöhten Schadenspotential durch Lanadelumab auszugehen.

Obwohl ein signifikanter Unterschied besteht, ist von keinem größeren Schaden durch eine Behandlung mit Lanadelumab auszugehen. Bei den berichteten Symptomen handelt es sich um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, die insgesamt nur sehr selten aufgetreten sind. Dass es sich bei den aufgetreten UEs vor allem um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen handelt, wird vor allem dadurch deutlich, dass keine signifikanten Unterschiede bei SUEs und moderaten und schweren UEs auftraten (Tabelle 4-91).

UE, die zum Abbruch der Therapie führten, traten bei einem Patienten im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm und bei einem Patienten im Placebo-Arm auf. Es gab keine UE, die zum Tod der Studienteilnehmer führte (Tabelle 4-91).

Prüfarzt-bestätigte UE von besonderem Interesse, traten bei drei Patienten im 300 mg q2wks-Arm auf und bei einem Patienten im 300 mg q4wks-Arm auf (Tabelle 4-91).

#### *Langzeitergebnisse aus der HELP-Extension-Studie (DX-2930-04)*

Bei 95 von 109 (87,2 %) Rollover-Patienten trat während der HELP-Extension-Studie mindestens eine UE auf. Davon trat jedoch nur bei fünf Patienten (4,6 %) eine SUE und bei vier Patienten (3,7 %) eine UE von besonderem Interesse auf (51).

Während der Studienphase traten keine Todesfälle auf und nur ein geringer Anteil von 0,9 % (einer von 109 Patienten) der Patienten musste die Behandlung aufgrund von UEs abbrechen. Fünf Patienten (4,6 %) wurden während der HELP-Extension-Studie im Krankenhaus aufgenommen (51).

Die Langzeitergebnisse von Lanadelumab unterstreichen erneut die Sicherheit einer Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab.

#### Fazit für den Endpunkt Nebenwirkungen

Die Daten der HELP-Studie kommen zu dem Ergebnis, dass eine Lanadelumab-Therapie grundsätzlich nicht mit einem größeren Schaden für die Patienten einhergeht. Langzeitergebnisse der HELP-Extension-Studie bestätigen diese Aussage. Es ist kein Hinweis auf einen zusätzlichen Schaden durch Lanadelumab abzuleiten.

#### **Abschließende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens**

Das Ausbleiben von HAE-Attacken, die deutlich verlängerte Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken sowie die Reduktion von HAE-Attacken bei Patienten, die eine Prophylaxe mit Lanadelumab erhalten, stellt aufgrund der langfristigen Freiheit von schweren Symptomen einen erheblichen Zusatznutzen dar. Zudem stellt das insgesamt seltenere Auftreten von HAE-Attacken einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten dar.

Diese Ergebnisse spiegeln sich konsistent auch in einem beträchtlichen Zusatznutzen in der Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des in der Indikation validierten Instruments AE-QoL, wider.

Bei den UEs zeigten sich keine Nachteile für die Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zu Placebo.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse der HELP-Studie einen über die Endpunkte hinweg konsistenten Vorteil der Lanadelumab-Therapie gegenüber einer Placebo-basierten Kontrolltherapie. Studienteilnehmer, die vor Beginn der Therapie noch bis zu vier HAE-Attacken pro Monat erleiden mussten, erreichten durch die Prophylaxe mit Lanadelumab (300 mg q2wks) eine monatliche Attackenrate von 0,3. Dies bedeutet, dass für diese Patienten im Mittel nur noch alle drei Monate eine HAE-Attacke zu beobachten war. Diese drastische Verringerung der Häufigkeit der Attacken zeigte sich auch überzeugend in einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, die Lanadelumab erhielten.

Der größte Vorteil einer Lanadelumab-Therapie zeigte sich jedoch für die Endpunkte Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken sowie HAE-Attackenfreiheit. Aufgrund der Unvorhersehbarkeit von akuten HAE-Attacken in Bezug auf Häufigkeit, Schweregrad sowie anatomischer Lokalisation und der daraus resultierenden Einschränkung der Lebensqualität bedeutet eine langfristige Attackenfreiheit für die Patienten einen immensen Vorteil.

Laryngeale Attacken können im schlimmsten Fall und bei nicht ausreichender Behandlung zum Tod der Patienten führen, was die Bedeutung einer langfristigen Freiheit von lebensbedrohlichen und schmerzhaften Attacken, weiter verdeutlicht.

Da es sich bei HAE um eine chronische Erkrankung handelt, erzielt eine akute Therapie der Symptome nur einen kurzfristigen Effekt für die Patienten. Die Sorge vor unvorhersehbaren erneuten Attacken, die mit starken Schmerzen, allgemeinem Unwohlsein und Entstellungen einhergehen können, bleibt jedoch bestehen. Besonders Patienten mit häufigen HAE-Attacken, aber auch Patienten, die psychische Probleme aufgrund der Unvorhersehbarkeit von HAE-Attacken haben, profitieren sehr stark von einer effizienten und sicheren Langzeitprophylaxe, die akute Attacken verhindert.

Aufgrund der in der HELP-Studie erzielten Ergebnisse zu den Endpunkten Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken sowie HAE-Attackenfreiheit, unterstützt durch die Ergebnisse zur Häufigkeit von HAE-Attacken und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des positiven Nebenwirkungsprofils lässt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Lanadelumab gegenüber einer Placebo-Therapie nachweisen.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-92: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab 12 Jahren, die zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE indiziert sind.	Hinweis auf einen <b>erheblichen Zusatznutzen</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	



#### **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

##### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

---

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Studie	Datenquellen
HELP	Studienprotokoll (DX-2930-03) (15)
	Studienbericht (DX-2930-03) (6)
	Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03) (7)
	Statistischer Analyseplan (DX-2930-03) (53)
	PRO-Bericht (DX2930-03) (8)
	Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03); PRO-Daten (9)
	Statistischer Analyseplan (DX-2930-03); PRO-Daten (22)
	Clinicaltrials.gov; NCT02586805 (38)
	EU Clinical Trials Register: 2015-003943-20 (39)
	WHO ICTRP: NCT02586805; DRKS00010438 (40, 41)
	PharmNet.Bund: 2015-003943-20 (42)
Banerji et al. 2018 (43)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product [Stand: 26.10.2018]. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. 2018.
3. Bork KM, M.; Bas, M.; Hartmann, K.; Biedermann, T.; Kreuz, W.; Aygören-Pürsün, E.; Martinez-Saguer, I.; Ott, H.; Wedi, B. Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. *Allergo J.* 2012;21(2):109-18.
4. Caballero T, Aygoren-Pursun E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34:1-7. Epub 2013/11/26.
5. Maurer AG, S.; Hébert, J.; Hao, J.; Lu, P.; Banerji, A. 7.9: Lanadelumab ist im Steady State bei hereditärem Angioödem (HAE) sehr wirksam: Ergebnisse einer Phase-III-Studie (HELP-Studie). 2018.
6. Dyax Corp. Clinical Study Report: DX-2930-03 (14.09.2017) - HELP Study®: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2017.
7. Dyax Corp. Statistische Nachberechnungen DX-2930-03. 2018.
8. Dyax Corp. PRO Report/Primary Objectives: HELP Study®. 2017.
9. Dyax Corp. Statistische Nachberechnungen DX-2930-03; PRO-Daten (EQ-5D VAS, AE-QoL). 2018.
10. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA.* 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.
11. Lefebvre C ME GJ. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 5.0. 2017.

13. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Bmj*. 2010;340:c332.
14. Dyax Corp. HAE Attack Assessment and Reporting Procedures (HAARP). 2015.
15. Dyax Corp. Clinical Trial Protocol: DX-2930-03 (Amendment 3.0; 09.01.2017) - HELP Study™: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2017.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-279. 2018.
17. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010 [Zuletzt aktualisiert 28.12.2010; abgerufen am 21.01.2019]; Abrufbar unter: [https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBI&bk=Bundesanzeiger\\_BGBI&start=//\[\\*\]@attr\\_id=%27bgbl110s2324.pdf%27|#\\_bgbl\\_%2F%2F%25B%40attr\\_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D\\_1537863484720](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//[*]@attr_id=%27bgbl110s2324.pdf%27|#_bgbl_%2F%2F%25B%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D_1537863484720).
18. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2011;20(10):1727-36. Epub 2011/04/12.
19. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. German Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(6):663-74. Epub 2018/02/21.
20. Le QA, Doctor JN, Zoellner LA, Feeny NC. Minimal clinically important differences for the EQ-5D and QWB-SA in Post-traumatic Stress Disorder (PTSD): results from a Doubly Randomized Preference Trial (DRPT). *Health and quality of life outcomes*. 2013;11:59. Epub 2013/04/17.
21. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and quality of life outcomes*. 2007;5:70. Epub 2007/12/25.
22. Dyax Corp. PRO Statistical Analysis Plan. 2017.
23. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L. 2017 [Zuletzt aktualisiert 18.04.2017; abgerufen am 21.01.2019]; Abrufbar unter: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/>.
24. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98. Epub 2012/08/24.

25. Moxie GmbH. Produktinformation "Angioedema Quality of Life Instrument (AE-QoL)". 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 21.01.2019]; Abrufbar unter: <http://moxie-gmbh.de/medizinische-produkte/4/angioedema-quality-of-life-instrument-ae-qol>.
26. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71(8):1203-9. Epub 2016/04/03.
27. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30. Epub 2010/11/19.
28. Aygoren-Pursun E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, et al. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1699-707.
29. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Brautigam M, Canvin J, et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1 -antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016;71(8):1135-44. Epub 2016/03/25.
30. Weller K, Kruger R, Maurer M, Magerl M. Subcutaneous self-injections of C1 inhibitor: an effective and safe treatment in a patient with hereditary angio-oedema. *Clinical and experimental dermatology*. 2015;41(1):91-3. Epub 2015/05/27.
31. Weller K, Maurer M, Fridman M, Supina D, Schranz J, Magerl M. Health-related quality of life with hereditary angioedema following prophylaxis with subcutaneous C1-inhibitor with recombinant hyaluronidase. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(2):143-51. Epub 2017/01/18.
32. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Brautigam M, Maurer M, et al. Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data. *Allergy*. 2018;73(3):576-84. Epub 2017/10/24.
33. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87. Epub 2014/05/03.
34. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *International journal of technology assessment in health care*. 2008;24(2):170-7. Epub 2008/04/11.
35. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *PharmacoEconomics*. 2008;26(9):753-67. Epub 2008/09/05.

36. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *Bmj*. 2009;338:b1147. Epub 2009/04/07.
37. Salanti G, Marinho V, Higgins JP. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62(8):857-64. Epub 2009/01/23.
38. ClinicalTrials.gov. NCT02586805 - Efficacy and Safety Study of DX-2930 to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients with Type I and Type II HAE. 2018 [Zuletzt aktualisiert 24.04.2018; abgerufen am 21.01.2019]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02586805?cond=HAE+HELP&rank=2>.
39. EU Clinical Trials Register. 2015-003943-20 - HELP-Study®: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 for Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2017 [Zuletzt aktualisiert 28.10.2017; abgerufen am 21.01.2019]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003943-20/results>.
40. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT02586805 - HELP Study (TM): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2018 [Zuletzt aktualisiert 11.06.2018; abgerufen am 21.01.2019]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586805>.
41. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. DRKS00010438 - HELP Study (TM): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2019 [Zuletzt aktualisiert 14.01.2019; abgerufen am 21.01.2019]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010438>.
42. PharmNet.Bund. 2015-003943-02 - HELP-Study (TM): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2019 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 21.01.2019]; Abrufbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.
43. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;320(20):2108-21. Epub 2018/11/28.
44. Dyax Corp. Appendix 16.2.4 (Demographic Data) des Clinical Study Report: DX-2930-03 (14.09.2017) - HELP Study®: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2017.

45. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation TAKHZYRO 300 mg Injektionslösung [Stand: November 2018]. 2018.
46. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(3):619-27. Epub 2006/02/09.
47. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelities in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(4):212-21.
48. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;130(3):692-7. Epub 2012/07/31.
49. Craig T, Riedl M, Dykewicz MS, Gower RG, Baker J, Edelman FJ, et al. When is prophylaxis for hereditary angioedema necessary? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(5):366-72. Epub 2009/06/06.
50. Dyax Corp. Clinical Trial Protocol: DX-2930-04, HELP Study Extension<sup>TM</sup>: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2017.
51. Dyax Corp. Clinical Study Report (Interim Report): DX-2930-04, HELP Study Extension<sup>TM</sup>: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2017.
52. Aygoren-Pursun E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9:99. Epub 2014/07/06.
53. Dyax Corp. Statistical Analysis Plan (Amendment 1.0); HELP Study<sup>TM</sup>: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 for Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2017.



**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	05.11.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Angioedemas, Hereditary/	69
2	(hereditar* adj3 angio?edema?).mp.	214
3	(hereditar* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	2
4	(c1 adj3 inhibitor deficienc*).mp.	18
5	HAE.ti,ab.	188
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	248
7	Lanadelumab.mp.	9
8	Takhzyro.mp.	0
9	(DX-2930 or DX2930).mp.	14
10	7 or 8 or 9	17
11	6 and 10	17
12	remove duplicates from 11	<b>12</b>

<b>Datenbankname</b>	ME60 (Medline)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	05.11.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Sprache</b>	Englisch/Deutsch	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (11)	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (10)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Angioedemas, Hereditary/	924
2	(hereditar* adj3 angio?edema?).mp.	1953
3	(hereditar* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	300
4	(c1 adj3 inhibitor deficienc*).mp.	584
5	HAE.ti,ab.	2295
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3861
7	Lanadelumab.mp.	7
8	Takhzyro.mp.	0
9	(DX-2930 or DX2930).mp.	4
10	7 or 8 or 9	10
11	6 and 10	6
12	randomized controlled trial.pt.	470768
13	controlled clinical trial.pt.	92734
14	randomized.ab.	425583
15	placebo.ab.	192930
16	clinical trials as topic.sh.	185171
17	randomly.ab.	299738
18	trial.ti.	189485
19	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	1180085
20	exp animals/ not humans.sh.	4510754
21	19 not 20	1085689
22	randomized controlled trial.pt.	470768
23	randomized.mp.	760864
24	placebo*.mp.	213356
25	22 or 23 or 24	831171
26	11 and 21	4
27	11 and 25	4
28	26 or 27	4
29	limit 28 to (english or german)	4

<b>Datenbankname</b>	EM74 Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	05.11.2018	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Sprache</b>	Englisch/Deutsch	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (10)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp angioneurotic edema/	18482
2	(hereditar* adj3 angio?edema?).mp.	3343
3	(hereditar* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	300
4	(c1 adj3 inhibitor deficienc*).mp.	994
5	HAE.ti,ab.	3606
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	20258
7	lanadelumab/	36
8	Lanadelumab.mp.	36
9	Takhzyro.mp.	0
10	(DX-2930 or DX2930).mp.	34
11	7 or 8 or 9 or 10	59
12	6 and 11	54
13	random*.tw.	1347012
14	placebo*.mp.	421495
15	double-blind*.tw.	192180
16	13 or 14 or 15	1590148
17	12 and 16	23
18	17 not Medline.cr.	23
19	limit 18 to (english or german)	23
20	remove duplicates from 19	<b>10</b>

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2019
<b>Suchstrategie</b>	LANADELUMAB OR TAKHZYRO OR DX-2930 OR DX2930 [Other Terms]
<b>Treffer</b>	5

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2019
<b>Suchstrategie</b>	LANADELUMAB OR TAKHZYRO OR DX-2930 OR DX2930 [Search Term]
<b>Treffer</b>	2

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2019
<b>Suchstrategie</b>	LANADELUMAB OR TAKHZYRO OR DX-2930 OR DX2930 [Search Term]
<b>Treffer</b>	6

<b>Studienregister</b>	<b>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	21.01.2019
<b>Suchstrategie</b>	LANADELUMAB OR TAKHZYRO OR DX-2930 OR DX2930 [Textfelder]
	LANADELUMAB OR TAKHZYRO OR DX-2930 OR DX2930 [Title]
	LANADELUMAB OR TAKHZYRO OR DX-2930 OR DX2930 [Active Substance]
	LANADELUMAB OR TAKHZYRO OR DX-2930 OR DX2930 [Product name/code]
<b>Treffer</b>	2

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend. In der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
1	NCT01923207	Shire Dyax Corp.. 2016 Mai 02. ClinicalTrials.gov: A Single Increasing Dose Study to Assess Safety and Tolerability of DX-2930 in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01923207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01923207</a>	Population
2	NCT02093923	Shire. 2016 Aug 01. ClinicalTrials.gov: Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DX-2930 in Hereditary Angioedema (HAE) Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093923</a>	Studiendauer
3	NCT03401671	Shire. 2018 May 31. ClinicalTrials.gov: Study of Lanadelumab in Healthy Japanese and Matched Caucasian Adult Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401671">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401671</a>	Population
4	NCT02741596	Shire. 2018 May 30. ClinicalTrials.gov: Long-term Safety and Efficacy Study of DX-2930 (SHP643) to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients with Type I and Type II HAE <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741596">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741596</a>	Studientyp
Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last Update Posted. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.



**Anhang 4-E Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-93 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für HELP-Studie

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von DX-2930 (Lanadelumab) zur Langzeitprophylaxe von akuten HAE-Attacken im Vergleich zu Placebo.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert, kontrolliert Zuteilungsverhältnis der Intervention und Placebo: 2:1 Zuteilungsverhältnis innerhalb des Interventionsarms: 1:1:1</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelblind</p> <p><b>Studienhorizont:</b> Behandlungszeitraum: 26 Wochen</p> <p><b>Design:</b> vierarmig, parallel, placebokontrolliert</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> III</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 2.0, 21.04.2016</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein Ausschlusskriterium wurde hinzugefügt. Dieses schließt Teilnehmer aus, die an einer früheren Studie teilgenommen haben. Zudem wurde die Stratifizierung zwischen naiven und nicht naiven Teilnehmern aus dem Randomisierungsplan entfernt.</li> <li>• da keine Daten zu Toxizität in Bezug auf embryonale und fötale Entwicklung bekannt sind, wurden die Einschlusskriterien für die Notwendigkeit einer Empfängnisverhütung angepasst.</li> <li>• der sekundäre Endpunkt Zeit bis zur ersten Attacke wurde entfernt und als explorativer Endpunkt eingefügt. Weiterhin wurde der Endpunkt angepasst und lautet nun Zeitpunkt bis zur ersten Attacke nach Tag 14.</li> <li>• der sekundäre Endpunkt Anzahl an HAE-Attacken mit hoher Morbidität wurde ebenfalls als ein explorativer Endpunkt aufgenommen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Amendment 3.0, 09.01.2017</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angaben zur Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken von Tag 14 bis Tag 182 wurde als Wirksamkeitsendpunkt hinzugefügt.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen und Männer, die zum Zeitpunkt des Screenings, mindestens 12 Jahre alt sind.</li> <li>• dokumentierte Diagnose von HAE-Typ I oder II beruhend auf allen folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- dokumentierter klinischer Verlauf der HAE-Erkrankung (subkutan oder mukosal wiederkehrende Schwellungen ohne Urtikaria).</li> <li>- diagnostische Testergebnisse während des Screenings, die eine HAE-Typ I oder II Erkrankung bestätigen. Dabei sollte die Menge an funktionalen C1-INH weniger als 40 % des normalen Levels betragen. Patienten mit 40 bis 50 % des normalen C1-INH-Levels können eingeschlossen werden, wenn zusätzlich das C4-Level erniedrigt ist. Patienten können an der Run-in Periode teilnehmen bevor die Testergebnisse vorliegen. Patienten können erneut getestet werden, wenn die Ergebnisse inkongruent mit dem klinischen Verlauf sind oder der Prüfarzt von einem verfälschten Ergebnis aufgrund einer kürzlichen Langzeitprophylaxe ausgeht.</li> <li>- eines der folgenden Kriterien muss zutreffen: Das Alter beim ersten Auftreten der Symptome muss unter 30 Jahren liegen, eine positive Familienhistorie mit HAE-Typ I oder II vorliegen oder C1q im normalen Bereich vorliegen.</li> </ul> </li> <li>• mindestens eine Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke innerhalb von vier Wochen (bestätigt in Run-in Periode).</li> <li>• unterzeichnete Einverständniserklärung der Patienten oder Betreuer von Studienteilnehmern unter 18 Jahren.</li> <li>• Frauen und Männer, die fruchtbar und sexuell aktiv sind müssen sich während der Studie an die folgenden Vorgaben zur Empfängnisverhütung halten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frauen in einem gebärfähigen Alter müssen sich einverstanden erklären abstinenz zu sein. Ansonsten ist empfohlen eine effektive Form der Verhütung zu Beginn des Screenings bis 30 Tage nach Studienende anzuwenden.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Frauen, die nicht gebärfähig sind (definiert als chirurgisch unfruchtbar) oder seit 12 Monaten postmenopausal sind müssen keine Verhütung anwenden.</li> <li>- Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen einwilligen abstinent zu sein. Ansonsten muss eine verlässliche Verhütungsmethode ab dem Screening-Zeitpunkt bis 60 Tage nach Ende der Studie verwendet werden.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gleichzeitige Diagnose anderer chronischer Angioödeme, wie einem erworbenen Angioödem (acquired angioedema), HAE-Typ III (normale Konzentration an C1-INH), einem idiopathischen Angioödem oder wiederkehrende Angioödeme, die mit einer Urtikaria in Verbindung gebracht werden.</li> <li>• Teilnahme an einer früheren DX-2930 Studie.</li> <li>• Einnahme eines anderen Prüfpräparats oder Behandlung mit einem anderen experimentellen Therapieverfahren innerhalb von vier Wochen vor Screening.</li> <li>• Einnahme von Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (Angiotensin Converting Enzyme) oder eines anderen Medikaments mit Östrogenbestandteilen mit systemischer Absorption (wie Empfängnisverhütungsmittel oder hormoneller Ersatztherapie) innerhalb von vier Wochen vor dem Screening.</li> <li>• Einnahme von Androgenen (Stanozolol, Danazol, Oxandrolon, Methyltestosteron, Testosteron) zwei Wochen vor Einschluss in die Run-in Periode.</li> <li>• Verwendung einer Langzeitprophylaxe zur Prävention von HAE-Attacken (C1-INH, attenuierte Androgene, Antifibrinolytika) zwei Wochen vor dem Einschluss in die Run-in Periode.</li> <li>• Verwendung einer Kurzzeitprophylaxe zur Prävention von HAE-Attacken sieben Tage vor dem Einschluss in die Run-in Periode. Kurzzeitprophylaxe ist definiert als eine Behandlung mit C1-INH, attenuierten Androgenen oder Antifibrinolytika um Komplikationen bei medizinischen Eingriffen zu vermeiden.</li> <li>• eingeschränkte Leberfunktion, die sich durch einen mindestens dreifach erhöhten ALT oder AST Wert im Vergleich zum Normalwert, einer Erhöhung der Bilirubin-Werte um das Zweifache im Vergleich zu Normalwert (außer wenn die Erhöhung durch das Gilbert-Syndrom hervorgerufen wird) zeigt.</li> <li>• Schwangerschaft oder Stillzeit.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Zweifel an der Sicherheit, Compliance oder einer erfolgreichen Teilnahme eines Patienten bei Einschluss in die Studie durch den Prüfarzt oder Sponsor. Annahme des Prüfarzts, dass durch den Einschluss eines Patienten Studienergebnisse (aufgrund von Drogenmissbrauch oder Drogenabhängigkeit, bereits vorhandene Erkrankung oder andere Begleiterkrankungen) verfälscht werden würden.</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><b>Studienorganisation:</b> Aleena Banerji, MD, The Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.</p> <p><b>Studienorte:</b> 41 Studienzentren in sechs verschiedenen Ländern (USA, Vereintes Königreich, Italien, Deutschland, Kanada und Jordanien).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Washout der Langzeitprophylaxe-Therapie:</u> Nach der Unterzeichnung der Einwilligung, wird das Screening der Patienten durchgeführt. Patienten, die zu diesem Zeitpunkt unter einer Langzeitprophylaxe-Therapie stehen, müssen sich für mindestens zwei Wochen einem „Washout“ der Medikamente unterziehen. Der Prüfarzt muss sichergehen, dass hierdurch kein unnötiges Sicherheitsrisiko für den Studienteilnehmer besteht. Ein Washout ist nur bei Studienteilnehmern zugelassen, die mindestens 18 Jahre alt sind. Es muss durch den Prüfarzt bestätigt werden, dass Studienteilnehmer mit vorheriger Langzeitprophylaxe die „Washout“-Phase abgeschlossen haben, bevor sie in die Run-in Periode übergehen können.</p> <p><u>Run-in Periode</u> Studienteilnehmer, die vorher entweder keine Langzeitprophylaxe bekommen haben oder Studienteilnehmer nach dem Washout werden in die Run-in Periode aufgenommen. Dort wird innerhalb von vier Wochen die HAE-Attackenrate dokumentiert. Nur Patienten, die mindestens eine Prüfarzt-bestätigte Attacke innerhalb von vier Wochen haben sind geeignet für die Aufnahme in die Studie und die nachfolgende Randomisierung. Patienten, die drei oder mehr Prüfarzt-bestätigte Attacken vor Beendigung der vier Wochen erleben, können die Run-in Periode frühzeitig verlassen und in die Studie aufgenommen werden. Tritt bei Patienten innerhalb von vier Wochen keine HAE-Attacke auf, kann die Run-in Periode auf acht Wochen verlängert werden. Die Patienten können nach Verlängerung der Run-in Periode in die Studie aufgenommen werden, wenn in dieser Zeit zwei Prüfarzt-bestätigte Attacken auftreten.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Patienten müssen die verlängerte Run-in Periode beenden bevor sie in die Studie aufgenommen werden können. Patienten, die die minimale Attackenrate nicht erreichen, oder Patienten die aus anderen Gründen für ungeeignet erachtet werden, werden als Screening-Failure bezeichnet und dürfen auch nicht zu einem anderen Zeitpunkt in die Studie aufgenommen werden.</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> Dauer: 26 Wochen</p> <p>Patienten werden nach der Aufnahme 1:1 in den Placebo-Arm oder Lanadelumab-Arm randomisiert. Die Einteilung erfolgte doppelverblindet. Jeder Patient bekommt 13 Dosierungen des Medikaments oder Placebo über einen Zeitraum von 26 Wochen. Eine Behandlung von akuten HAE-Attacken war sowohl im Interventionsarm als auch im Placebo-Arm möglich.</p> <p><b>(A) Lanadelumab</b> Bei Patienten, die mit Lanadelumab behandelt werden, erfolgt die Aufteilung in drei verschiedene Arme (1:1:1).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 300 mg Lanadelumab q2wks</li> <li>• 300 mg Lanadelumab q4wks</li> <li>• 150 mg Lanadelumab q4wks</li> </ul> <p><b>(B) Placebo</b> Placebo wird, neben den Patienten im Placebo-Arm, auch den Patienten im Lanadelumab-Arm (300 mg oder 150 mg alle vier Wochen) gegeben, um die Unterschiede zum zweiwöchigen Lanadelumab-Behandlungsarm auszugleichen.</p> <p><u>Open-Label Verlängerungsstudie (HELP-Extension):</u> Patienten, die die Behandlung innerhalb der Studie erfolgreich beendet haben, wird angeboten, dass sie an der HELP-Extension-Studie teilnehmen können. Diese Studie wird in einem weiteren Protokoll (DX-2930-04) beschrieben.</p> <p><u>Follow-Up Periode:</u> Patienten, die nicht an der HELP-Extension-Studie teilnehmen, werden für acht Wochen weiterverfolgt. Patienten werden aufgefordert jede Attacke mitzuteilen, die sie innerhalb von 30 Tagen nach Studienende erleben.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der	Alle primären und sekundären Endpunkte werden zwischen Tag 0 und Tag 182 erhoben, sofern nichts Abweichendes angegeben ist.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäre Endpunkte (Wirksamkeit):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken pro Patient (Tag 0 bis Tag 182)</li> </ol> <p><b>Sekundäre Endpunkte (Wirksamkeit):</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine akute Therapie erfordern (Tag 0 bis Tag 182)</li> <li>2. Anzahl an moderaten oder schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken (Tag 0 bis Tag 182)</li> <li>3. Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken von Tag 14 bis Tag 182</li> </ol> <p><b>Explorative Endpunkte (Wirksamkeit):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitpunkt bis zur ersten Attacke nach 14 Tagen, d. h. Attackenfreiheit nach Tag 14</li> <li>• Anzahl an Prüfarzt-bestätigten Attacken, die mit einer hohen Morbidität einhergehen. Eine HAE-Attacke mit hoher Morbidität muss zumindest eine der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- schwer: resultiert in einer Hospitalisierung (ausgenommen einer Hospitalisierung unter 24 Stunden für Beobachtungszwecke)</li> <li>- hämodynamisch signifikant: systolischer Blutdruck unter 90, intravenöse Hydrierung oder Assoziation mit Ohnmacht oder Schwindel</li> <li>- laryngal</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Sicherheitskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, die SUE und UE von besonderem Interesse einschließen.</li> <li>• klinischer Labortest (Hämatologie, klinische Chemie, Koagulation, Urinanalyse)</li> <li>• Vitalparameter, einschließlich Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur und Atmungsrate</li> <li>• körperliche Untersuchung</li> <li>• Elektrokardiographie</li> </ul> <p><b>Zusätzliche Erhebungen:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. pharmakodynamische Effekte</li> <li>2. Entwicklung von Antikörpern gegen das Arzneimittel</li> <li>3. Pharmakokinetik</li> <li>4. Erhebung der Lebensqualität</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>der sekundäre Endpunkt (Zeit bis zur ersten Attacke) wurde entfernt und als explorativer Endpunkt eingefügt. Weiterhin wurde der Endpunkt angepasst und lautet nun Zeitpunkt bis zur ersten Attacke nach Tag 14.</li> <li>der sekundäre Endpunkt (Anzahl an HAE-Attacken mit hoher Morbidität) wurde ebenfalls als ein explorativer Endpunkt aufgenommen.</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Geplante Aufnahme: ca. 120 Teilnehmer. Es wurde erwartet, dass ungefähr 108 Patienten die Studie abschließen.</p> <p>Tatsächlich wurden in der Studie 159 Teilnehmer aufgenommen. Davon wurden 126 Teilnehmer randomisiert und 125 Teilnehmer erhielten mindestens eine Dosis (oder Anteile) der Studienmedikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>41 Teilnehmer: Placebo-Arm</li> <li>28 Teilnehmer: Lanadelumab 150 mg q4wks</li> <li>29 Teilnehmer: Lanadelumab 300 mg q4wks</li> <li>27 Teilnehmer: Lanadelumab 300 mg q2wks</li> </ul>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Laut Studienprotokoll war keine Interim-Analyse vorgesehen. Sicherheitsdaten wurden von einem unabhängigen Data and Safety Monitoring Board kontrolliert. Es waren keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch vorgesehen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit IWRS
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Einteilung in den Lanadelumab und den Placebo-Arm erfolgte doppelverblindet in einem 2:1 Verhältnis mit dem IWRS-System. Die 1:1:1 Einteilung in die Lanadelumab-Behandlungsarme erfolgte ebenfalls randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Baseline HAE-Attackenrate in der Run-in Periode (1 bis &lt; 2 Attacken, 2 bis &lt;3 Attacken und 3 oder mehr Attacken in vier Wochen).</p>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Zentrale Randomisierung</p> <p>Der Randomisierungscode war denjenigen, die die Studie durchgeführt oder die Daten analysiert haben nicht bekannt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste durch ein IWRS.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet  Die Randomisierungs-codes wurden den Prüfarzten und Patienten nicht mitgeteilt.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Erscheinung des Placebos war nicht von Lanadelumab zu unterscheiden.  Alle Patienten wurden im gleichen zeitlichen Abstand mit zwei subkutanen Injektionen behandelt, um eine Verblindung zu gewährleisten.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Primäre Wirksamkeitsanalysen:</b> Der primäre Endpunkt (Wirksamkeit), Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken pro Patient, wurde zwischen allen Lanadelumab-Armen und der Placebo-Gruppe verglichen. Alle Analysen wurden mit der ITT-Population durchgeführt. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleiche jedes aktiven Lanadelumab-Behandlungsarms zur Placebo-Gruppe</li> <li>• dazu wurde ein generalisiertes lineares-Modell (Generalized Linear Model, GLM) verwendet unter der Annahme einer Poisson-Verteilung mit einer Log-Link-Funktion und einer Pearson-Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler, um eine Überdisposition zu berücksichtigen</li> <li>• das Modell beinhaltet fixe Effekte für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus der Beobachtungszeitraum jedes Patienten in Tagen (offset Variable)</li> <li>• mit dem GLM wurde eine LS Mean-Rate, Standardfehler, der Mittelwert des relativen Anteils in Bezug auf den Placebo Arm und 95 %-KI berechnet</li> <li>• die Hypothese des primären Endpunkts wurde mit dem Modell-basierten LS Mean mithilfe des Wald-Chi-Quadrat-Tests überprüft</li> <li>• die prozentualen Unterschiede vom Mittelwert der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken der Lanadelumab-Arme im Vergleich zu Placebo wurden mit 95 %-KI berechnet</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• eine Bonferroni-Korrektur wurde angewendet</li> <li>• unbereinigte monatliche Prüfarzt-bestätigte HAE-Attackenraten wurden für die Run-in Periode und den Behandlungszeitraum berechnet</li> <li>• Datenzusammenfassung der primären Effizienzanalyse wurden erstellt</li> </ul> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:</b> Für die sekundären Wirksamkeits-Endpunkte wurde dieselbe Methode verwendet wie für die primäre Wirksamkeitsanalyse.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalyse:</b> Die Subgruppen wurden mithilfe derselben Methode wie für die primären Endpunkte durchgeführt. Alle Wirksamkeits-Analysen wurden mit der ITT-Population durchgeführt. Alle gezeigten p-Werte sind deskriptiv. Die folgenden Subgruppen wurden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Abstammung</li> <li>• Gewicht</li> <li>• BMI</li> <li>• HAE-Attackenrate während der Run-in Periode [Attacken/4 Wochen]</li> <li>• HAE-Typ</li> <li>• geografische Region</li> <li>• Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung</li> <li>• Historie von laryngealen HAE-Attacken</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) n=126 Placebo: n=41 Lanadelumab 150 mg q4wks: n=29 Lanadelumab 300 mg q4wks: n=29 Lanadelumab 300 mg q2wks: n=27</p> <p>b) n=125 Placebo: n=41 Lanadelumab 150 mg q4wks: n=28 Lanadelumab 300 mg q4wks: n=29 Lanadelumab 300 mg q2wks: n=27</p> <p>c) n=125 Placebo: n=41 Lanadelumab 150 mg q4wks: n=28 Lanadelumab 300 mg q4wks: n=29 Lanadelumab 300 mg q2wks: n=27</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Placebo: n=6</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention abgebrochen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Widerruf der Einwilligung: n=3</li> <li>- UE: n=2</li> <li>- Prüfarzentscheidung: n=1</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Lanadelumab 150 mg q4wks: n=1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention abgebrochen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Widerruf der Einwilligung: n=1</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Lanadelumab 300 mg q4wks: n=3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention abgebrochen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Widerruf der Einwilligung: n=1</li> <li>- UE: n=1</li> <li>- Lost-to-Follow-up: n=1</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Lanadelumab 300 mg q2wks: n=2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention abgebrochen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Widerruf der Einwilligung: n=1</li> <li>- SUE: n=1</li> </ul> </li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme: 03.03.2016 Studienabschluss: 13.04.2017</p> <p>Patienten konnten nach Beendigung der Studie in eine Open-Label Verlängerungsstudie (HELP-Extension) wechseln. Patienten, die nicht in diese Studie gewechselt haben, wurden in einer achtwöchigen Follow-up Phase im Anschluss an die Behandlungsphase überwacht.</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

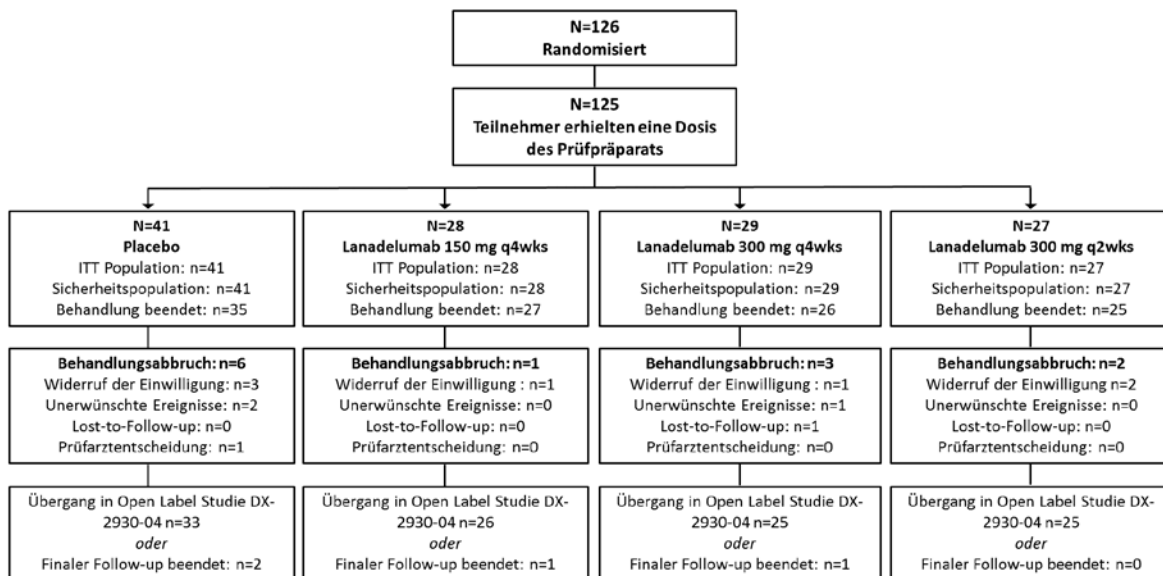


Abbildung 4-6: Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

## Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für HELP-Studie

Studie: **HELP****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (DX-2930-03) (15)	A
Studienbericht (DX-2930-03) (6)	B
Statistischer Analyseplan (DX-2930-03) (53)	C
ClinicalTrials.gov (38)	D
EU Clinical Trials Register (39)	E
WHO ICTRP (40, 41)	F
PharmNet.Bund (42)	G
PRO-Bericht (DX-2930-03) (8)	H
Banerji et al. 2018 (43)	I

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja**     **unklar**     **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, I

---

Die Randomisierung erfolgte mit einem IWRS

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, I

---

Die Randomisierung erfolgte mit einem IWRS

---

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D, H, I

---

### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D, H, I

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der HELP-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische klinische Studie, wobei sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte verblindet waren. Die Randomisierung wurde durch eine externe, zentrale Einrichtung durchgeführt (IWRS). Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde die ITT-Population verwendet. Eine Prüfung der Darstellung aller relevanten Endpunkte legt nahe, dass es sich nicht um eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung handelt und keine endpunktübergreifenden Verzerrungen vorliegen. Das Verzerrungspotential der HELP-Studie ist somit als niedrig anzusehen.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: HAE-Attacken (Anzahl von HAE-Attacken, Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken, HAE-Attackenfreiheit)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, I

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D, I

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D, I

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

---

Begründung für die Einstufung:

Patienten-beobachtete HAE-Attacken wurden stets von einem Prüfarzt bestätigt und mittels der HAARP-Kriterien einheitlich bewertet. Zusätzlich wurden das medizinische Personal und die Patienten geschult, HAE-Attacken mittels des HAARP-Kriterien zu beurteilen und die Informationen bezüglich der HAE-Attacken einheitlich zu übermitteln. Dies führt zu einer objektiven Bewertung von HAE-Attacken und deren Schweregrad.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 15). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-

---

Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Anzahl von HAE-Attacken als niedrig anzusehen ist.

---



**Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, H

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, H

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D, H

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D, H

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in der HELP-Studie mithilfe des Messinstruments EQ-5D VAS erhoben, der von den Studienteilnehmern ausgefüllt wurde. Der EQ-5D VAS ist ein validiertes, krankheitsübergreifendes und häufig verwendetes Prüfinstrument zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands aus Patientensicht (18, 19). Die Rücklaufquote lag bei allen Studienarmen und zu allen Zeitpunkten über 90 % (8), was eine statistische Auswertung ermöglicht.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüffärzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 15). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand als niedrig anzusehen ist.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, H, I

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, H

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D, H, I

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D, H, I

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

---

Begründung für die Einstufung:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der HELP-Studie mithilfe der objektiven Messgröße AE-QoL erhoben, der von den Studienteilnehmern ausgefüllt wurde. Der AE-QoL-Fragebogen ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument, um Symptom-spezifische Einschränkungen der Lebensqualität von erwachsenen Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem zu beurteilen (24).

Die Entwicklung und Validierung erfolgte bei 120 Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem, einschließlich Patienten mit HAE. Der AE-QoL wurde in der Patientenkohorte validiert und auf Zuverlässigkeit sowie Einflussfaktoren hin überprüft (24). Der Fragebogen stand den Studienteilnehmern in der jeweiligen Landessprache zur Verfügung (25). Der Fragebogen ist bisher nur für Erwachsene validiert (24). Die Rücklaufquote lag bei allen Studienarmen und zu allen Zeitpunkten bei durchschnittlich 77,6 % (8), was eine statistische Auswertung ermöglicht.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüferärzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 15). Im Studienbericht ist

---

---

der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig anzusehen ist.

---

**Endpunkt: Nebenwirkungen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, I

---

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D, I

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C, D, I

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

---

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zu den UE wurden verblindet erhoben und von den behandelnden Prüfärzten gemäß der MedDRA (Version 20.0) kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 15). Der primäre Endpunkt, HAE-Attacken wurde auch als UE aufgenommen. Zur Bewertung des Endpunkts „Nebenwirkungen“ wird jedoch eine präspezifizierte Analyse unter Ausschluss aller HAE assoziierten Nebenwirkungen herangezogen, weshalb der Endpunkt als niedrig verzerrt einzustufen ist.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.



- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---