

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Lanadelumab

Datum der Veröffentlichung: 2. Mai 2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	6
1 Einführung	7
2 Nutzenbewertung	8
2.1 Fragestellung.....	8
2.2 Zulassungsbegründende Studie(n).....	8
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	8
2.4 Studiencharakteristika	9
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	16
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	16
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte.....	16
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	27
2.5.4 Statistische Methoden.....	28
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	31
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	31
2.6.2 Mortalität.....	36
2.6.3 Morbidität.....	36
2.6.4 Lebensqualität.....	42
2.6.5 Sicherheit	45
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	50
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation	50
3.2 Design und Methodik der HELP-Studie	51
3.3 Wirksamkeit	52
3.4 Lebensqualität	53
3.5 Sicherheit.....	53
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
5 Zusammenfassung der Bewertung	56
Referenzen	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der HELP-Studie DX-2930-03	9
Tabelle 2:	Protokolländerungen der HELP-Studie DX-2930-03	14
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention der HELP-Studie DX-2930-03	15
Tabelle 4:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der HELP-Studie DX-2930-03.....	16
Tabelle 5:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	16
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität	21
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	24
Tabelle 8:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der HELP-Studie DX-2930-03	27
Tabelle 9:	Verzerrungspotential der HELP-Studie DX-2930-03	27
Tabelle 10:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der HELP-Studie DX-2930-03.....	28
Tabelle 11:	Allgemeine Angaben der HELP-Studie DX-2930-03	32
Tabelle 12:	Charakterisierung der Studienpopulation der HELP-Studie DX-2930-03.....	33
Tabelle 13:	Begleitmedikation in der Behandlungsphase der HELP-Studie DX-2930-03 (Sicherheitspopulation).....	35
Tabelle 14:	Ergebnisse zum primären Endpunkt Anzahl der HAE-Attacken der HELP-Studie DX-2930-03 (ITT).....	36
Tabelle 15:	Zusammenfassung der Ergebnisse weiterer Analysen zum Endpunkt HAE-Attacken der HELP-Studie DX-2930-03 (ITT)	37
Tabelle 16:	Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke“ der HELP-Studie DX-2930-03 (ITT).....	39
Tabelle 17:	Ergebnisse zum Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand der HELP-Studie DX-2930-03 (ITT).....	40
Tabelle 18:	Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität der HELP-Studie DX-2930-03 (ITT).....	42
Tabelle 19:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE (ohne HAE-Attacken) während der verblindeten Behandlungsphase der HELP-Studie DX-2930-03 (Sicherheitspopulation).....	45
Tabelle 20:	UE (ohne HAE-Attacken) mit Inzidenz mindestens 10 Prozent während der Behandlungsphase der HELP-Studie DX-2930-03 (Sicherheitspopulation)	46
Tabelle 21:	Schwere UE (ohne HAE-Attacken) während der Behandlungsphase der HELP-Studie DX-2930-03 (Sicherheitspopulation)	47
Tabelle 22:	UE von besonderem Interesse (ohne HAE-Attacken) während der Behandlungsphase der HELP-Studie DX-2930-03 (Sicherheitspopulation).....	49
Tabelle 23:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie HELP (DX-2930-03)	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign der HELP-Studie	13
Abbildung 2: Patientenfluss der HELP-Studie in einem Flow-Chart gemäß CONSORT	32
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der ITT-Population der HELP-Studie DX-2930-03 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0	40

Abkürzungsverzeichnis

AAE	Acquired angioedema (erworbenes Angioödem)
AE-QoL	Angioedema Quality of Life Questionnaire
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases
DSMB	Data Safety Monitoring Board
eCRF	Elektronisches Formular zum Fallbericht
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQoL Group 5-Dimension Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEE	Generalized Estimating Equations (generalisierte Schätzgleichungen)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAARP	HAE attack assessment and reporting procedures
HAE	Hereditary angioedema (hereditäres Angioödem)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
MCID	Minimal clinically important difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
q2w	Zweiwöchiges Behandlungsregime
q4w	Vierwöchiges Behandlungsregime
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

Lanadelumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Erkrankten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lanadelumab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Lanadelumab in seiner Sitzung am 24. April 2019 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 31. Januar 2019 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Mai 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung

1 Einführung

Angioödeme sind akute Schwellungen des tieferen Bindegewebes, die 3 bis maximal 7 Tage andauern können. Die Haut und das Verdauungssystem sowie Zunge, Larynx, Pharynx und andere Weichteilorgane können betroffen sein. Ursache der hereditären Angioödeme (HAE) ist eine unspezifische Immunreaktion. Ein genetisch bedingter C1-Inhibitor-Mangel führt zu einer Aktivierung der ersten Schritte der Komplementkaskade. C1-INH spielt zudem eine Rolle bei der Aktivierung des Kallikrein-Kinin-Systems (KKS), einem physiologischen Regulationssystem für die Freisetzung von Plasmakininen. Bei akuten HAE-Attacken wird das KKS nicht ausreichend inhibiert, wodurch lokal vermehrt das vasoaktive Bradykinin freigesetzt wird und zu Schwellungen führt [2,5]. Als Auslöser der Attacken kommen viele Faktoren infrage, berichtet werden Traumata, medizinische Eingriffe, emotionaler Stress, Menstruation, orale Empfängnisverhütung, Infektionen oder der Einsatz von Medikamenten wie ACE-Hemmer [2,7].

Bisher wurden mehr als 450 Mutationen entdeckt, die einen C1-INH-Defekt verursachen. Grundsätzlich wird zwischen einer Störung der Genexpression mit resultierendem quantitativem C1-INH-Mangel (Typ I) und der Expression eines abnormalen Gens mit resultierender Synthese dysfunktionellen C1-INH (Typ II) unterschieden. Typ I liegt schätzungsweise bei 85 Prozent der Betroffenen und Typ II bei etwa 15 Prozent vor. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen [2]. Die Prävalenz von HAE in Europa wird auf 1,1 bis 1,6 pro 100.000 Menschen geschätzt [1].

Die auftretende Symptomatik unterscheidet sich je nach Ort des Ödemaufretens. Allgemein können auch Erschöpfung, Durst, aggressives Verhalten, depressive Verstimmung und ein Erythema marginatum dem Ödem vorausgehen. Akute HAE-Attacken sind, insbesondere bei laryngealen Ödemen, die zu Atemwegsbeschwerden führen können, potentiell lebensbedrohlich. Attacken an anderen anatomischen Stellen können zu erheblichen Schmerzen und Morbidität führen. Ödeme im Magen-Darm-Trakt können in ihrer Symptomatik einem Darmverschluss-Syndrom ähneln und in Verbindung mit Aszites oder hypovolämischem Schock auftreten. Die Häufigkeit und der Ort der Attacken sind sehr variabel zwischen Betroffenen und innerhalb einer einzelnen Person und damit unvorhersehbar. Hinsichtlich des HAE-Typs gibt es keine Unterschiede in ihrer klinischen Symptomatik [3,7,15].

Es gibt im Wesentlichen 3 Ansätze für das Management von HAE: die Vermeidung von auslösenden Faktoren, die Akutbehandlung und der Einsatz einer routinemäßigen Prophylaxe. Allerdings können durch eine routinemäßige Prophylaxe nicht bei allen Betroffenen alle Attacken vermieden werden. In der Akutsituation werden C1-Esterase-Inhibitoren oder in Ausnahmen auch gefrorenes Frischplasma zur Symptomkontrolle eingesetzt. Bei akuten Larynxödemen liegt der Fokus auf der Erhaltung der Atemfunktion [2,7]. Als routinemäßige Prophylaxe werden in Deutschland die kontinuierliche Gabe von C1-Esterase-Inhibitoren oder Tranexamsäure oder als nicht zugelassene Alternativen attenuierte Androgene oder Gestagene (für Frauen) verwendet [2].

Lanadelumab

Lanadelumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG1-Antikörper gegen Plasmakallikrein und soll die fehlende inhibierende Funktion von C1-INH substituieren. Damit soll sowohl die vermehrte Bildung von Bradykinin als auch die übersteigerte Funktion des Kontaktsystems verhindert werden [13,14].

Eine Durchstechflasche enthält 300 mg Lanadelumab und ist subkutan anzuwenden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen. Bei Erkrankten, die unter einer Behandlung attackenfrei sind, kann die Dosis auf 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen reduziert werden, insbesondere bei geringem Körpergewicht [14].

2 Nutzenbewertung

In diesem Abschnitt werden die im Herstellerdossier vorgelegten Nachweise des Zusatznutzens im Hinblick auf ihre Aussagekraft dargelegt.

2.1 Fragestellung

Lanadelumab (Takhzyro®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Menschen in folgender Indikation eingeschlossen:

- ab einem Alter von 12 Jahren mit routinemäßiger Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE)

2.2 Zulassungsbegründende Studie(n)

DX-2930-03: HELP-Studie

- Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von DX-2930 (Lanadelumab) zur Langzeitprophylaxe gegen akute Attacken des hereditären Angioödems (HAE) - Phase III

DX-2930-04: HELP-Extensionsstudie

- Eine unverblindete Studie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von DX-2930 (Lanadelumab) zur Prophylaxe gegen akute Attacken des hereditären Angioödems (HAE) - Phase III

DX-2930-02

- Eine doppelblinde, multiple Dosissteigerungsstudie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von DX-2930 (Lanadelumab) bei hereditären Angioödem - Phase Ib

Die **HELP-Studie** wird im Zulassungsprozess als Hauptstudie, alle weiteren Studien als Quellen für ergänzende Informationen zur Zulassung betrachtet. Die jeweilige Relevanz für die Nutzenbewertung von Lanadelumab wird im Abschnitt 2.4 bewertet und bei Bedarf im Abschnitt 3.1 diskutiert.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Lanadelumab wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Lanadelumab [12]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie HELP (DX-2930-03) [11]

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Lanadelumab basieren auf der Zulassungsstudie **HELP (DX-2930-03)**.

Die Studie **DX-2930-02** ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-Ib-Studie mit mehrfachen aufsteigenden Dosierungen zur Dosis-Wirkungs-Analyse. Es handelt sich formal um eine Studie der Evidenzstufe Ib. Die Ergebnisse dieser Studie sind wegen der Dosierung von Lanadelumab, die noch nicht der Zulassung entspricht, für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Studie **DX-2930-04 (HELP Study Extension)** ist eine multizentrische und offene Phase-III-Studie zur Verlängerung der Behandlung mit Lanadelumab nach Abschluss der **HELP-Studie**. Die eingeschlossenen Personen erhielten eine einzige Open-Label-Dosis von 300 mg Lanadelumab. Danach erhielten die Probandinnen und Probanden bis zu ihrer ersten gemeldeten HAE-Attacke keine zusätzlichen Dosen. Ab der ersten Attacke erhielten sie alle 2 Wochen 300 mg Lanadelumab. Es handelt sich formal um eine Studie der Evidenzstufe IV. Die Ergebnisse dieser Studie sind wegen der fehlenden Kontrollgruppe und der Dosierung von Lanadelumab, die nicht der Zulassung entspricht, für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Die Studie und die Intervention der **HELP-Studie** werden in den Tabellen 1 und 3 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der HELP-Studie DX-2930-03

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab in der Prophylaxe akuter Attacken bei Patientinnen und Patienten mit Typ I und Typ II hereditärem Angioödem (HAE).</p> <p>Die Studie ist abgeschlossen. Es liegt der Studienbericht Version 1.0 vom 14. September 2017 vor.</p> <p>Ziele der Studie</p> <p>Das primäre Zielkriterium der Studie war die Anzahl der HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182), die vom klinischen Studienpersonal bestätigt wurden.</p> <p>Sekundäres Zielkriterium laut Studienbericht war die Untersuchung der Sicherheit wiederholter subkutaner Verabreichungen von Lanadelumab.</p> <p>Tertiäre Endpunkte waren die Beurteilung der Pharmakodynamik und -kinetik, der Immunogenität sowie von Auswirkungen von Lanadelumab auf die Lebensqualität.</p> <p>Studienphasen (siehe auch Abbildung 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswaschphase (wash-out) für Patientinnen und Patienten unter Langzeitprophylaxe für HAE: mindestens 2 Wochen • Aufnahmephase (run-in): 4–8 Wochen • Behandlungsphase: 26 Wochen • Sicherheitsnachbeobachtung für Patientinnen und Patienten, die nicht in die Extensionsstudie eingeschlossen sind: 8 Wochen <p>Überwachung der Sicherheit und Regeln für einen Abbruch</p> <p>Die Studie selbst sollte unter- oder abgebrochen werden, sollten der pU, das Studienpersonal, das DSMB oder die Zulassungsbehörden ein nicht zu akzeptierendes Risiko für die Studienteilnehmenden feststellen. Zu den Bedingungen, die eine</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Beendigung der Studie oder eines Studienzentrums rechtfertigen konnten, gehörten zudem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichteinhaltung der weltweit geltenden Vorschriften durch die Forschungseinrichtungen, • Übermittlung von wissentlich falschen Informationen vom Studienzentrum an den pU oder andere zuständige Aufsichtsbehörden, • unzureichende Einhaltung der Protokollanforderungen durch die Forschungseinrichtungen.
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frauen und Männer, die zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 12 Jahre alt sind. 2. Dokumentierte Diagnose von HAE-Typ I oder II beruhend auf allen folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dokumentierte klinische Anamnese im Einklang mit HAE (subkutan oder mukosal, nicht pruritische Schwellungen ohne einhergehende Urtikaria). ○ Diagnostische Testergebnisse während des Screenings, die eine HAE-Typ-I- oder -II-Erkrankung bestätigen: Funktionaler C1-INH < 40 % des normalen Levels. Patientinnen und Patienten mit 40 bis 50 % des normalen C1-INH-Levels können eingeschlossen werden, wenn zusätzlich das C4-Level erniedrigt ist. Sie können an der Run-in-Phase teilnehmen, bevor die Testergebnisse vorliegen, und können erneut getestet werden, wenn die Ergebnisse inkongruent mit dem klinischen Verlauf sind oder das klinische Fachpersonal von einem verfälschten Ergebnis aufgrund einer vorherigen Langzeitprophylaxe ausgeht. ○ Mindestens eines der folgenden Kriterien: ≤ 30 Jahre alt beim ersten Auftreten eines Angioödem-Symptoms, eine positive Familienanamnese mit HAE-Typ I oder II oder C1q im normalen Bereich. 3. Mindestens eine bestätigte HAE-Attacke innerhalb von 4 Wochen in der Aufnahmephase. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gleichzeitige Diagnose anderer chronischer Angioödeme, wie einem erworbenen Angioödem (Acquired Angioedema, AAE), HAE-Typ III (normale Konzentration an C1-INH), einem idiopathischen Angioödem oder wiederkehrender Angioödeme, die mit einer Urtikaria in Verbindung gebracht werden. 2. Teilnahme an einer früheren DX-2930-Studie. 3. Einnahme eines anderen Prüfpräparats oder Behandlung mit einem anderen experimentellen Therapieverfahren innerhalb von 4 Wochen vor Screening. 4. Einnahme von Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) oder eines anderen Medikaments mit Östrogenbestandteilen mit systemischer Absorption (wie Empfängnisverhütungsmittel oder hormonelle Ersatztherapie) innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening. 5. Einnahme von Androgenen (wie Stanozolol, Danazol, Oxandrolon, Methyltestosteron, Testosteron) zwei Wochen vor Einschluss in die Aufnahmephase. 6. Verwendung einer Langzeitprophylaxe zur Prävention von HAE-Attacken (C1-INH, attenuierte Androgene, Antifibrinolytika) 2 Wochen vor dem Einschluss in die Aufnahmephase.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>7. Verwendung einer Kurzzeitprophylaxe zur Prävention von HAE-Attacken 7 Tage vor dem Einschluss in die Aufnahmephase. Kurzzeitprophylaxe ist definiert als eine Behandlung mit C1-INH, attenuierten Androgenen oder Antifibrinolytika, um Angioödem-Komplikationen bei medizinischen Eingriffen zu vermeiden.</p> <p>8. Eingeschränkte Leberfunktion, die sich durch einen mindestens dreifach erhöhten ALT- oder AST-Wert im Vergleich zum Normalwert, eine Erhöhung der Bilirubin-Werte um das Zweifache im Vergleich zum Normalwert (außer wenn die Erhöhung durch das Gilbert-Syndrom hervorgerufen wird) zeigt.</p>
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Es wurden 159 Patientinnen und Patienten für den Studieneinschluss evaluiert, davon wurden 126 wie folgt randomisiert (siehe auch Abbildung 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo: n = 41 • 300 mg q2w: n = 27 • 300 mg q4w: n = 29 • 150 mg q4w¹⁾: n = 29 <p>Die Studienteilnehmenden wurden 2:1 auf die Interventionen Lanadelumab und Placebo zugeteilt. Diejenigen, die Lanadelumab erhalten sollten, wurden wiederum 1:1:1 auf die folgenden Dosierungsschemata randomisiert: 300 mg alle 2 Wochen (q2w), 300 mg alle 4 Wochen (q4w) oder 150 mg q4w¹⁾. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Attackenhäufigkeit vor Behandlungsbeginn (1 bis maximal 2 Attacken, 2 bis maximal 3 Attacken, mindestens 3 Attacken in jeweils 4 Wochen).</p> <p>113 Studienteilnehmende schlossen die Behandlungsphase ab.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Studiendauer</p> <ul style="list-style-type: none"> • erste Dosisgabe: 3. März 2016 • letzte Studienvsiste: 13. April 2017 • Datum des Studienberichtes: 14. September 2017 <p>Ort der Durchführung</p> <p>41 Studienzentren schlossen Studienteilnehmende in 6 Ländern ein: USA, Deutschland, Italien, Großbritannien, Kanada und Jordanien.</p> <p>Dauer der Studie für einzelne Betroffene</p> <p>Die Studie begann für Erkrankte unter Langzeitprophylaxe für HAE mit einer mindestens zweiwöchigen Auswaschphase. Patientinnen und Patienten ohne Langzeitprophylaxe oder diejenigen, die die Auswaschphase erfolgreich abgeschlossen hatten, durchliefen eine vier- bis achtwöchige Aufnahmephase, in welcher die Rate für HAE-Attacken vor Behandlungsbeginn erfasst wurde. Studienteilnehmende, die in der Aufnahmephase die Einschlusskriterien erfüllten, führen im Anschluss mit einer 26-wöchigen Behandlungsphase fort, welche durch eine Sicherheitsvisite nach weiteren 8 Wochen begleitet wurde. Nach Abschluss der Behandlungsphase konnten die Studienteilnehmenden in eine Extensionsstudie (DX-2930-04) eingeschlossen werden; in diesem Fall entfiel die Sicherheitsnachbeobachtung.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der bestätigten²⁾ HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der bestätigten²⁾ und akut zu behandelnden HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182)

Charakteristikum	Beschreibung
gemäß Studienprotokoll	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der bestätigten²⁾ moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) • Anzahl der bestätigten²⁾ HAE-Attacken, die ab Tag 14 nach der ersten Einnahme des Studienmedikaments auftraten (Tag 14 bis Tag 182) <p>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten bestätigten²⁾ HAE-Attacke nach Tag 14 bzw. Dauer der Attackenfreiheit nach Tag 14 • Anzahl der bestätigten²⁾ HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182), die mit hoher Morbidität einhergehen (d. h. die entweder schwer sind, zu einer Hospitalisierung ≥ 24 Stunden führen, hämodynamisch signifikant sind [systolischer Blutdruck < 90, IV-Hydratation erfordern oder mit Synkope oder Präsynkope verbunden] oder laryngeal sind) <p>Weitere explorative Wirksamkeitsendpunkte im SAP, die nicht im finalen Studienprotokoll enthalten sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der bestätigten²⁾ HAE-Attacken, die zu einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase führten (Tag 0 bis Tag 182) • Anzahl der bestätigten²⁾ laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) • Erreichen einer präspezifizierten Reduktion der bestätigten²⁾ HAE-Attacken (d. h. Responderanalyse) ab der Aufnahmephase (Tag 0 bis Tag 182) • Charakteristika von bestätigten²⁾ HAE-Attacken, einschließlich Attackendauer, Schweregrad, Lokalisation und Medikamenteneinnahme während der Run-in-Phase und der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) • Anteil der attackenfreien Tage während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) • Erreichen des bestätigten²⁾ HAE-attackenfreien Intervalls von 1 Monat, 3 Monaten oder bis Tag 182 während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) • Erreichen des bestätigten²⁾ HAE-attackenfreien Intervalls von 1 Monat, 3 Monaten oder bis Tag 182 nach Tag 14 während der Behandlungsphase (Tag 14 bis Tag 182) <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE), einschließlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse • Klinische Laboruntersuchungen (Hämatologie, klinische Chemie, Koagulation und Urinalyse) • Vitalparameter wie Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur und Atemfrequenz • Körperliche Untersuchung • 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) <p>Weitere Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakodynamik und -kinetik • Entwicklung von Antikörpern gegen das Medikament • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL, EQ-5D)³⁾ <p>Weitere Endpunkte aus Modul 4 des Herstellerdossiers (post hoc definiert)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten bestätigten²⁾ HAE-Attacke nach Tag 70 • Anzahl der Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) keine bestätigte²⁾ HAE-Attacke erleben

Charakteristikum	Beschreibung
Subgruppenanalysen⁴⁾	<p>Subgruppenanalysen waren für den primären Wirksamkeitsendpunkt und für UE (gesamt, schwer) sowie für den EQ-5D und den AE-QoL mit den folgenden Merkmalen vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe (< 18, 18 bis < 40, 40 bis < 65, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Abstammung (weiß, andere) • Gewichtsgruppe (< 50, 50 bis < 75, 75 bis < 100, ≥ 100 kg) • BMI-Gruppe (< 18,5, 18,5 bis < 25, 25 bis < 30, ≥ 30 kg/m²) • HAE-Attackenrate während der Aufnahmeperiode (1 bis < 2, 2 bis < 3, ≥ 3 Attacken/4 Woche) • HAE-Typ (Typ I, Typ II, nicht spezifiziert) • Region (USA, Kanada, Jordanien, Europa) • Art der langfristigen prophylaktischen Therapie (LTP) vor der Randomisierung (C1-INH, orale Therapie, C1-INH und orale Therapie, keine LTP) • Anamnese laryngealer HAE-Attacken (positive Anamnese, negative Anamnese) <p>Für den Endpunkt der Anzahl der bestätigten, laryngealen HAE-Attacken wurde zudem eine Subgruppenanalyse mit dem Merkmal „Anamnese laryngealer HAE-Attacken“ geplant.</p>

¹⁾ Das Dosierungsschema 150 mg alle 4 Wochen (q4w) ist im Anwendungsgebiet nicht von der Zulassung umfasst und daher nicht Teil der Nutzenbewertung.

²⁾ Die patientenberichteten Symptome müssen nach einem Protokoll vom klinischen Studienpersonal als HAE-Attacken bestätigt werden.

³⁾ EQ-5D-VAS wird in der Nutzenbewertung der Kategorie Morbidität zugeordnet.

⁴⁾ Gemäß SAP und PRO-SAP

Abkürzungen: AAE: Acquired angioedema; AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; DSMB: Data Safety Monitoring Board; EQ-5D: EuroQoL Group 5-Dimension Questionnaire; HAE: Hereditary angioedema; SAP: Statistischer Analyseplan

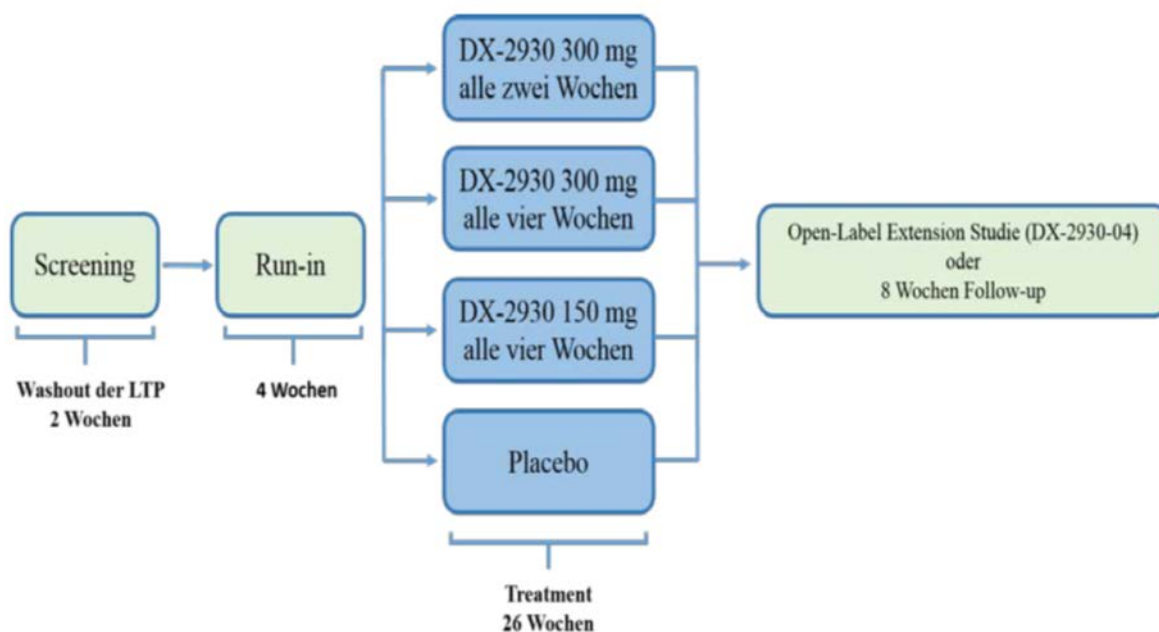


Abbildung 1: Studiendesign der HELP-Studie [12]

Das Originalstudienprotokoll wurde am 14. September 2015 veröffentlicht. Noch vor Verabreichung der ersten Dosis eines Studienmedikaments am 03. März 2016 erfolgte am 14. Dezember 2015 die erste Änderung zum Studienprotokoll. Daraufhin erfolgten 2 weitere Änderungen (am 21. April 2016 und 9. Januar 2017). Wesentliche Protokolländerungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Protokolländerungen der HELP-Studie DX-2930-03

Protokoll-version	Wesentliche Änderungen
Version 2.0 vom 21. April 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Als Ausschlusskriterium wurde eine frühere Teilnahme an einer Lanadelumab-Studie ergänzt, um ausschließlich Lanadelumab-naive Erkrankte einzuschließen. Das ursprüngliche Stratifizierungsmerkmal Lanadelumab-naiv / nicht-Lanadelumab-naiv wurde aus der Randomisierung entfernt. • Es wurde ergänzt, dass keine Interimsanalyse geplant war. • Das unabhängige Data Safety Monitoring Board (DSMB) ersetzte den vorherigen internen Studiensicherheitsausschuss. • Der Zeitraum für die Meldung von HAE-Attacken bis 30 Tage nach der letzten Follow-up-Visite wurde spezifiziert. • Für die Behandlung akuter HAE-Attacken wurde klargestellt, dass ungeachtet dessen die Verabreichung des Studienmedikaments und die Studienverfahren ohne Änderungen fortgesetzt werden sollten. • Vier zusätzliche Erhebungen wurden für den AE-QoL-Fragebogen zur Lebensqualität (Tag 28 ± 3, Tag 56 ± 3, Tag 126 ± 3, Tag 154 ± 3) im Studienablaufplan hinzugefügt. • Es fanden eine Reihe an Änderungen in den statistischen Analysen statt, u. a.: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Beginn der Behandlungsphase für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde von Tag 14 auf Tag 0 geändert. ○ Ein generalisiertes lineares Modell sollte anstelle eines GEE-Modells (Generalized Estimating Equations, deutsch: generalisierte Schätzgleichungen) für die Primäranalyse verwendet werden. Dies gilt auch für die sekundären Endpunkte. ○ Die Verfahren zur Kontrolle von Multiplizität wurden näher spezifiziert. Insbesondere wurde ein Gatekeeping-Verfahren eingeführt, um die „Family Wise Error Rate“ (FWER) bei der hierarchischen Testung der primären und sekundären Endpunkte auf dem Signifikanzniveau von 1,67 Prozent für jede aktive Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe zu kontrollieren. ○ Der sekundäre Endpunkt „Zeit bis zur ersten HAE-Attacke“ wurde als sekundärer Endpunkt und damit aus der hierarchischen Testung entfernt und stattdessen als explorativer Endpunkt aufgeführt. Zudem wurde die Operationalisierung auf „Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 14“ geändert. ○ Der sekundäre Endpunkt „Anzahl der vom klinischen Studienpersonal bestätigten HAE-Attacken, die mit hoher Morbidität einhergehen“ wurde als sekundärer Endpunkt und damit aus der hierarchischen Testung entfernt und stattdessen als explorativer Endpunkt aufgeführt.
Version 3.0 vom 08. Januar 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Es wurde ein neuer sekundärer Wirksamkeitsendpunkt hinzugefügt: Anzahl der vom klinischen Studienpersonal bestätigten HAE-Attacken ab Tag 14 bis Tag 182. Der Endpunkt wurde ebenfalls in die hierarchische Teststrategie aufgenommen. Der pU begründet die Aufnahme des Endpunkts mit Daten aus einer Phase-Ib-Studie, laut denen Lanadelumab eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von etwa 14 Tagen hat und daher angenommen wurde, dass nach 14 Tagen die Exposition mit Lanadelumab ausreichend für eine therapeutische Wirkung sei.

Abkürzungen: AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; HAE: Hereditary angioedema

Der pU stellt nicht dar, wie viele Studienteilnehmende bei Inkrafttreten der zweiten und dritten Protokolländerung bereits in die Studie eingeschlossen waren. Dies scheint insbesondere hinsichtlich des mit Amendment 2 geänderten Ausschlusskriteriums relevant.

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention der HELP-Studie DX-2930-03

Intervention	Kontrolle
Lanadelumab, dargereicht als Injektionslösung in Durchstechflaschen mit 150 mg Wirkstoff in 1 ml Lösung. Verabreichung als subkutane Injektion in den Oberarm, mit min. 2 cm Abstand zwischen den Injektionsstellen.	Placebo, dargereicht als Injektionslösung in Durchstechflaschen mit der inaktiven Formel des Prüfapparats. Verabreichung als subkutane Injektion in den Oberarm, mit mindestens 2 cm Abstand zwischen den Injektionsstellen.
Behandlungsschema der Studienarme	
<u>Studienarm 300 mg q2w:</u>	2 Injektionen von 150 mg Lanadelumab alle 2 Wochen
<u>Studienarm 300 mg q4w:</u>	2 Injektionen von 150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen und alternierend 2 Injektionen Placebo alle 4 Wochen
<u>Studienarm 150 mg q4w:</u>	1 Injektion von 150 mg Lanadelumab und 1 Injektion Placebo alle 4 Wochen und alternierend 2 Injektionen Placebo alle 4 Wochen
<u>Studienarm Placebo:</u>	2 Injektionen von Placebo alle 2 Wochen
Nicht erlaubte Begleitmedikation	
<ul style="list-style-type: none"> • Langzeitprophylaxe für HAE (wie Verwendung von C1-INH zur Langzeitprophylaxe, attenuierte Androgene oder Anti-Fibrinolytika) • Angiotensin-konvertierende Enzym-(ACE)-Hemmer • östrogenhaltige Medikamente mit systemischer Absorption (z. B. orale Verhütungsmittel oder Hormonersatztherapie) • Androgene (wie Stanozolol, Danazol, Oxandrolon, Methyltestosteron, Testosteron) • jedes andere Prüfpräparat oder -gerät 	
Erlaubte Begleitmedikation	
<ul style="list-style-type: none"> • Therapien für Komorbiditäten, einschließlich von Therapien für akute HAE-Attacken, sofern sie nicht ausgeschlossen waren (s. o.) • Anwendung einer kurzfristigen prophylaktischen Behandlung für HAE bei medizinischer Indikation • Therapien zur Behandlung von UE • Akute HAE-Attacken während der Studie sollten nach klinischer Expertise und im üblichen Rahmen therapiert werden, Therapien für akute HAE-Attacken eingeschlossen. Die Anwendung von C1-INH war als Akuttherapie, nicht aber als Langzeitprophylaxe zulässig. Die Verabreichung des Studienmedikaments und das Studienverfahren wurden ungeachtet von HAE-Attacken fortgesetzt. <p>Alle verschreibungspflichtigen oder rezeptfreien Medikamente, Kräuterpräparate und Nahrungsergänzungsmittel, die von Studienteilnehmenden während der Studie eingenommen wurden, galten als Begleitmedikamente und wurden als solche fortlaufend dokumentiert.</p>	

Abkürzungen: C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; HAE: Hereditary angioedema; q2w: zweiwöchiges Behandlungsregime; q4w: vierwöchiges Behandlungsregime; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Aus der Fachinformation [14] geht hervor, dass Lanadelumab mit einer empfohlenen Dosis von 300 mg q2w anzuwenden ist. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit geringem Körpergewicht, die unter einer Behandlung attackenfrei sind, kann zudem eine Dosisreduzierung von 300 mg Lanadelumab q4w in Erwägung gezogen werden. Eine Therapie im Dosierungsschema 150 mg q4w ist nicht vorgesehen. Aus diesem Grund sind für die Nutzenbewertung lediglich die Studienarme mit den Dosierungsschemata 300 mg q2w und

300 mg q4w relevant. Der Studienarm mit der Dosierung 150 mg q4w wird im Folgenden nicht berücksichtigt.

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Nutzendossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 4: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der HELP-Studie DX-2930-03

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
HAE-Attacken (primärer Endpunkt)	Morbidität	ja	ja
visuelle Analogskala des EuroQoL Group 5-Dimension Questionnaire (EQ-5D-5L VAS)		ja	ja
Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)	Lebensqualität	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	ja	ja ¹⁾

¹⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar

Abkürzungen: HAE: Hereditary angioedema

2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten Endpunkte (siehe Tabelle 4) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 5 bis 7.

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie	
Endpunkt	HAE-Attacken
Operationalisierung	Die Erfassung, Berichterstattung und Bewertung von patientenbeobachteten HAE-Attacken wurde stets vom geschulten Studienpersonal bestätigt und in Übereinstimmung mit den HAARP-Kriterien [11] bewertet. Das medizinische Personal wurde vor der Rekrutierungsphase in Bezug auf die Anwendung der HAARP-Kriterien geschult. Während der Rekrutierungsphase wurden auch die Teilnehmenden der HELP-Studie sowie Betreuungspersonen von Minderjährigen im Erkennen von HAE-

Endpunktkategorie	
	<p>Symptomen sowie über die Anforderungen der Berichterstattung von Attacken geschult.</p> <p>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"> • peripheres Angioödem: kutane Schwellungen, die eine Extremität, das Gesicht, den Hals, den Rumpf und/oder den Urogenitalbereich betreffen • abdominales Angioödem: Bauchschmerzen, mit oder ohne Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall • laryngeales Angioödem: Stridor, Dyspnoe, Schwierigkeiten beim Sprechen, Schluckbeschwerden, Verengung des Kehlkopfes oder Schwellungen der Zunge, des Gaumens, des Zäpfchens oder des Kehlkopfes. <p>Auch bei Vorhandensein von Symptomen kann das Studienpersonal 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 (wie Urtikaria) oder ein ungewöhnliches langes Anhalten der Attacke (wie länger als 7 Tage) sein. Auch das Vorhandensein einer alternativen Ätiologie des Ereignisses (wie abdominale Symptome, die auf einen Ausbruch einer viralen Gastroenteritis im Haushalt der Studienteilnehmenden zurückzuführen sind) kann dazu führen, dass trotz oben genannter Symptome die Diagnose einer HAE-Attacke nicht bestätigt wird. Damit kurz hintereinander auftretende HAE-Attacken als 2 unterschiedliche Attacken gezählt werden, müssen 24 Stunden zwischen den HAE-Symptomen liegen.</p> <p>HAE-Attacken mussten im Rahmen der HELP-Studie innerhalb von 72 Stunden an das Studienzentrum gemeldet werden [11]. Zusätzlich wurden die Erkrankten oder deren Betreuungspersonen zwischen den Studienbesuchen oder 7 Tage nach dem letzten Besuch kontaktiert, um abzufragen, ob in der Zwischenzeit HAE-Attacken stattgefunden haben, die noch nicht gemeldet wurden. Während jedes Studienbesuchs am Untersuchungsstandort wird das Studienpersonal nach neuen Informationen zu HAE-Attacken fragen, die nicht bereits gemeldet wurden.</p> <p>Dabei wurden von den Teilnehmenden der Studie stets folgende Punkte an das medizinische Personal übermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 die Notaufnahme • eingenommene Medikamente • Zeitpunkt, an dem die Attacke überwunden war. <p>Das Studienpersonal wird die bereitgestellten Informationen überprüfen und gegebenenfalls zusätzliche Informationen einholen, um die Attacke zu dokumentieren, wie in HAARP beschrieben.</p> <p>Zudem wurde vom medizinischen Personal die Schwere der Attacke festgehalten [11]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • milde Attacke: vorübergehende oder milde Unannehmlichkeiten • moderate Attacke: milde oder moderate Einschränkungen der Aktivität, teilweise wird Unterstützung benötigt • schwere Attacke: merkliche Einschränkungen der Aktivität, Unterstützung wird benötigt. <p>Falls die Betroffenen durch eine Attacke schwer beeinträchtigt sind, können diese Informationen von Angehörigen mit detaillierter Kenntnis des Hergangs an das</p>

Endpunktkategorie	
	<p>Studienpersonal übermittelt werden. Gedächtnishilfen dürfen individuell verwendet werden, um die Erinnerung der Ereignisse zu unterstützen. Die wöchentliche Kommunikation muss im eCRF dokumentiert werden.</p> <p>Besuche in der Notaufnahme wegen HAE-Attacken und HAE-Attacken, die zu Krankenhauseinweisungen führen, werden erfasst.</p> <p>HAE-Attacken werden während der gesamten HELP-Studie auch zusätzlich als UE aufgeführt. Jede patientenberichtete HAE-Attacke, die nicht vom Studienpersonal bestätigt wird, muss mit einer alternativen UE-Diagnose aufgeführt werden. Alle patientenberichteten und vom Studienpersonal bestätigten HAE-Attacken werden im elektronischen Formular zum Fallbericht (eCRF) aufgezeichnet.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>HAE-Attacken wurden während der gesamten Rekrutierungsphase, der Aufnahmephase und des gesamten Behandlungszeitraums aufgezeichnet.</p> <p>In der <i>Rekrutierungsphase</i> wird die Anamnese der HAE-Attacken der Erkrankten erhoben. Zu den gesammelten Informationen gehören jede Vorgeschichte von Kehlkopfattacken, die Attackenhäufigkeit, die durchschnittliche Schwere, vorherrschende Lokalisationen, die mittlere Dauer, die Art der akuten Therapie und die bisherige Langzeitprophylaxe.</p> <p>Am Ende der 2-wöchigen <i>Auswaschphase</i> muss das Studienpersonal bestätigen, dass die Person diese erfolgreich abgeschlossen hat, bevor es in die <i>Aufnahmephase</i> eintreten kann. Die Bestätigung wird im eCRF erfasst.</p> <p>Das Studienpersonal wird sich während der gesamten Aufnahmephase wöchentlich oder etwa 7 Tage nach dem letzten Kontakt mit der Testperson in Verbindung setzen. Wenn die Testperson bis zum Ende der vierten Woche ...</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens eine bestätigte HAE-Attacke erfährt, kann sie in die Studie randomisiert werden. • mindestens 3 bestätigte HAE-Attacken erfährt, kann die Aufnahmephase vorzeitig beendet und mit der Randomisierung fortgefahren werden. • keine bestätigte HAE-Attacke erfährt, bleibt die Testperson für weitere 4 Wochen in der Aufnahmephase. Die maximale Dauer der Aufnahmephase beträgt 8 Wochen. <p>Personen, die während der Aufnahmephase nicht die Mindestrate an Attacken erreichen, sind bei der Rekrutierung durchgefallen.</p> <p>Während des <i>Behandlungszeitraums</i> wurden die HAE-Attacken an Tag 0, 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140, 154, 168 und 182 dokumentiert.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population, zum finalen Datenschnitt am 3. August 2017.</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>Zum Endpunkt wurden mehrere Analysen geplant und durchgeführt (siehe Tabelle 1). Die Ergebnisdarstellung für den primären Endpunkt beinhaltet die monatlichen mittleren Raten mit Angabe eines Rate Ratios im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Die Ergebnisse zu Zeitspannen sind jeweils als mediane Zeit bis zum Auftreten der Attacke mit Log-Rank-Test, der jede aktive Behandlungsgruppe mit der Placebogruppe vergleicht, dargestellt. Für das Modul 4 des Herstellerdossiers werden zusätzlich HR im Vergleich zu Placebo geschätzt und abgebildet.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunktes ist insgesamt nachvollziehbar beschrieben. Es handelt sich um einen patientenberichteten Endpunkt, der in einem standardisierten</p>

Endpunktkategorie	
	<p>Verfahren durch das Studienpersonal dokumentiert wird. Da sich die Krankheitslast der Anfälle sowohl aus deren Häufigkeit, Schwere als auch der Lokalisation ergibt, wurden zum Endpunkt folgende Analysen ausgewählt.</p> <p><i>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) <p><i>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der bestätigten moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) <p><i>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der bestätigten Kehlkopfattacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182) • Anzahl der bestätigten HAE-Attacken, die zu einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase führten (Tag 0 bis Tag 182) <p>Ansprüche an eine objektive Erfassung des Schweregrades der Anfälle sind dabei nicht vollkommen erfüllt.</p> <p>So ist für die Einteilung des Schweregrades in mild, moderat und schwer weder die Validität noch die Reliabilität untersucht. Von Vorteil ist, dass diese Einschätzung der Betroffenen am wenigsten abhängig von Entscheidungen des Studienpersonals zu sein scheint.</p> <p>Diese Unabhängigkeit ist bei der Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes und des Aufenthaltes in der Notaufnahme nicht gegeben. Zudem bestehen hier Unsicherheiten durch regional unterschiedliche Verfügbarkeit und Nutzung stationärer Versorgungsangebote. Als Ergänzung zur Erfassung des Schweregrades kann diese Analyse jedoch schwere Verläufe der Attacken kennzeichnen.</p> <p><i>Explorative ad hoc für den Studienbericht durchgeführte Analysen zu Wirksamkeitsendpunkten*</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 oder Dauer der Attackenfreiheit nach Tag 0 <p>* A priori geplant war eine Analyse „Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke nach Tag 14 oder Dauer der Attackenfreiheit nach Tag 14“. Die Rationale dafür, die Messung der Dauer der Attackenfreiheit erst ab Tag 14 zu beginnen („um genügend Zeit für die erste Attacke zur Endpunktbewertung zu haben“ und „dass nach 14 Tagen die Exposition mit Lanadelumab ausreichend für eine therapeutische Wirkung sei“), ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht nachvollziehbar. Ad hoc durchgeführte Analysen ab Tag 0 werden für diese Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Alle weiteren Analysen (siehe Tabelle 1) wurden nach Prüfung der Operationalisierung wegen ihrer eingeschränkten Validität in dieser Nutzenbewertung nicht abgebildet. Abweichend von der Zusammenstellung des pU für das Modul 4 wurde beispielweise die akute Therapiebedürftigkeit nicht ausgewählt, weil nicht eindeutig ist, wie die Therapieentscheidung getroffen wird und mit welchem Schweregrad diese korreliert. Zudem besteht auch hier Abhängigkeit vom Studienpersonal. Für eine Interpretation der „Responderanalysen“, ebenfalls im Modul 4 zu finden, fehlen valide Schwellenwerte.</p> <p>Validität</p> <p>Aussagen zur Häufigkeit und Lokalisation der Anfälle sind in Planung und Durchführung valide. Die fehlenden Untersuchungen zur Güte der Erfassung</p>

Endpunktkategorie	
	<p>begrenzen die Validität der Aussagen zum Schweregrad der Anfälle. Zur Dauer der Anfälle sind keine Aussagen möglich.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der <u>Verkürzung der Krankheitsdauer</u>, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Sowohl die Kennzeichen der HAE-Attacken als auch die Schweregradeinteilung basieren auf patientenberichteten Endpunkten und sind patientenrelevant.</p>
Endpunkt	Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)
Operationalisierung	<p>Der allgemeine Gesundheitszustand der Erkrankten wurde mittels der VAS des Messinstruments EQ-5D-5L erhoben.</p> <p>Die EQ-5D-VAS erfasst die Selbsteinschätzung der Gesundheit auf einer 20 cm langen Skala. Die Extreme sind der „denkbar beste Gesundheitszustand“ (100 auf der Skala) und der „denkbar schlechteste Gesundheitszustand“ (0 auf der Skala). Die Befragten 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>Der Schwellenwert für individuelle Veränderungen (MCID) auf der EQ-5D-VAS wurde aus Ergebnissen von Populationen ohne Menschen mit HAE geschätzt [10]. Zudem wird die halbe Standardabweichung der Ausgangswerte als Schätzer für eine verteilungsbasierte MCID/RD verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • VAS Score = 5; 7,5; 10; Ausgangswert SD*0,5 <p>Erhebungszeitpunkte Die EQ-5D-VAS wurde von den Teilnehmenden der HELP-Studie an Tag 0, Tag 98 ± 3 und Tag 182 ± 3 jeweils vor der Medikation ausgefüllt. Für Menschen, die im Anschluss nicht an der Open-Label-Verlängerungsstudie (HELP-Extension) teilgenommen haben, wurde an Tag 238 ± 3 eine weitere VAS erhoben.</p> <p>In einem eigenen PRO-SAP vom 8. Mai 2017 wurden untenstehende Auswertungen auf Basis der ITT-Population geplant. Der Bericht dazu ist am 31. Juli 2017 datiert.</p> <p>Ergebnisdarstellung (Anmerkung: hier relevante Auswahl zu Gruppenvergleichen aus dem PRO-SAP)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beschreibung der Mittelwerte der EQ-5D-VAS zu Beginn (Tag 0) und Tag 182 sowie die absoluten Veränderungen der EQ-5D-VAS im Vergleich zum Ausgangswert 2. Beurteilung der Unterschiede <ul style="list-style-type: none"> ○ zwischen den Behandlungsgruppen ○ zwischen den Subgruppen (siehe Tabelle 1) 3. Beschreibung und Beurteilung von Gruppenunterschieden in dem Anteil der Teilnehmenden, die die Relevanzschwellen für EQ-5D-VAS-Werte von der Ausgangs- bis zur Abschlussmessung erreichen.
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. Unklar sind die Auswahl und die genaue Durchführung der verschiedenen Analysen (siehe Abschnitt: 2.5.4). Zusätzlich fehlt die Rationale für die Erhebung von PRO-Daten in der Nachbeobachtungsphase, ohne eine Auswertung dieser Daten zu planen.</p>

Endpunktkategorie	
	<p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Die EQ-5D-VAS wird als valide und patientenrelevant eingestuft. Mittels verteilungs- und ankerbasierter Untersuchungen in einer Querschnittsstudie mit 534 Menschen mit Krebserkrankungen wurden Spannen an Werten für eine MID von 7 bis 10 oder 8 bis 11 Punkten (je nach Anker) identifiziert [10]. Zur Ermittlung einer intraindividuellen Relevanzschwelle, die zur sinnvollen Interpretation von Ergebnissen benötigt wird, wäre eine Analyse mittels longitudinaler Daten besser geeignet als eine Analyse von Querschnittsdaten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittels Querschnittsdaten berechnete Spanne an Werten für eine MID jedoch herangezogen, da der verwendete Anker bereits in vorhergehenden Studien validiert wurde. Es gilt allerdings zu beachten, dass die Verwendung von Querschnittsdaten zur Berechnung von Relevanzschwellen nicht generell akzeptiert werden kann. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intraindividuelle Veränderung der EQ-5D-VAS um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet. Es werden die Analysen mit den MCID 7,5 und 10 berücksichtigt. Die MID aus Daten der Studie HELP selbst (halbe Standardabweichung der Ausgangswerte) wird wegen des Vorzugs ankerbasierter Verfahren zur Festlegung einer MID nicht berücksichtigt.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Da die EQ-5D-VAS den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, wird sie für die Nutzenbewertung herangezogen und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p>

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL Group 5-Dimension Questionnaire; HAARP: HAE attack assessment and reporting procedures; HAE: Hereditary angioedema; ITT: Intention-to-treat; MCID: Minimal clinically important difference; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: unerwünschte/s Ereignis/se; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie	
Endpunkt	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL)
Operationalisierung	<p>Der AE-QoL-Fragebogen ist ein Instrument, um symptomspezifische Einschränkungen der Lebensqualität von Erwachsenen mit wiederkehrenden Angioödemem zu beurteilen [16]. Der Fragebogen stand allen Befragten in der jeweiligen Landessprache zur Verfügung [6]. Er kann innerhalb von 5 Minuten zu Hause ausgefüllt werden und beurteilt jeweils die gesundheitsbezogene Lebensqualität der letzten 4 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 werden ein Gesamtwert und 4 Domänenwerte für Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung berechnet.</p> <p>Der Gesamtwert des AE-QoL ist der prozentuale Anteil des Mittelwerts am maximal möglichen Wert für jede Domäne oder für den gesamten Fragebogen. Somit ergeben sich mögliche Punktzahlen im Bereich von 0 bis 100. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich durch eine Verringerung des AE-QoL. Die Domänenwerte wurden nicht berechnet, wenn mehr als eine Antwort in einer Domäne fehlt und der Gesamtwert wurde nicht berechnet, wenn mehr als ein Viertel der Antworten (mehr als 4) fehlen [16].</p>

Endpunktkategorie	
	<p>Erhebungszeitpunkte</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 jeweils vor der Medikation erhoben. Zudem wurde der Fragebogen an Tag 238 ± 3 erhoben, wenn Erkrankte nicht in die Verlängerungsstudie (HELP-Extension) aufgenommen wurden. Das Erhebungsintervall von alle 4 Wochen entspricht den Empfehlungen der Literatur zum AE-QoL. Dies ist begründet auf Erkenntnissen von anderen Instrumenten zur Erhebung der Lebensqualität wie dem SF-36 [16].</p> <p>In einem eigenen PRO-SAP vom 8. Mai 2017 wurden untenstehende Auswertungen auf Basis der ITT-Population geplant. Der Bericht dazu ist am 31. Juli 2017 datiert.</p> <p>Ergebnisdarstellung (Anmerkung: hier relevante Auswahl zu Gruppenvergleichen aus dem PRO-SAP)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beschreibung der Mittelwerte des AE-QoL zu Beginn (Tag 0) und Tag 182 sowie die absoluten Veränderungen des AE-QoL im Vergleich zum Ausgangswert 2. Beurteilung der Unterschiede <ul style="list-style-type: none"> o zwischen den Behandlungsgruppen o zwischen den Subgruppen (siehe Tabelle 1) 3. Beschreibung und Beurteilung von Gruppenunterschieden in dem Anteil der Teilnehmenden, die die Relevanzschwellen für AE-QoL-Werte von der Ausgangs- bis zur Abschlussmessung erreichen. <p>Für das Modul 4 des Herstellerdossiers werden zudem die kleinsten Quadratmittelwertdifferenzen (LS Mean Difference) und das Hedges'g dargestellt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar. Unklar sind die Auswahl und die genaue Durchführung der verschiedenen Analysen (siehe Abschnitt: 2.5.4). Zusätzlich fehlt die Rationale für die Erhebung von PRO-Daten in der Nachbeobachtungsphase, ohne eine Auswertung dieser Daten zu planen.</p> <p>Validität</p> <p>Mit Hilfe von explorativen, semi-strukturierten Patienteninterviews (n = 10), einer systematischen Literaturrecherche und Expertenmeinungen wurden 29 Items für den AE-QoL generiert [16]. Die Reduktion der Items auf eine Zahl von 17, die Generierung der Domänenstruktur und die Validierung des Fragebogens erfolgte anhand einer Studie mit 110 Erwachsenen mit Angioödem, von denen 21 (19 Prozent) an HAE erkrankt waren [16]. Cronbach's Alpha für die interne Konsistenz lag für alle Skalen sowie für den Gesamtwert zwischen 0,8 und 0,9 und kann damit als gut bis sehr gut eingeschätzt werden. Die interne Konsistenz wurde allerdings innerhalb der gleichen Studienpopulation bestimmt, in der die Domänenstruktur des Fragebogens generiert wurde. Somit fehlt eine Bestimmung der internen Konsistenz in einer unabhängigen Studienpopulation.</p> <p>Die Test-Retest-Reliabilität des AE-QoL ist für die meisten Domänen und den Gesamtwert gut und für die Domäne Fatigue/Stimmung ausreichend (gemessen über 3 Wochen, ICC ≥ 0,68) [16]. Die Konstruktvalidität wurde durch Korrelation der Werte des AE-QoL mit weiteren Instrumenten zur Messung der Lebensqualität (SF-36, SF-12, Dermatology Life Quality Index - DLQI) untersucht. Der AE-QoL-Gesamtwert war besonders stark mit der psychischen Summenskala (Pearson R = -0,680) des SF-36 korreliert. Die schwächste Korrelation wurde bei der körperlichen Summenskala des SF-36 (Pearson R = -0,235) beobachtet. Bei den Einzelskalen war nur die Funktionsskala mit der körperlichen Summenskala des SF-36 korreliert (Pearson R = -0,466). Alle anderen Einzelskalen zeigten moderate Korrelationen mit der psychischen</p>

Endpunktkategorie	
	<p>Summenskala des SF-36 (Pearson R zwischen -0,345 (Ernährung) – -0,587 (Ängste/Befürchtungen) [16].</p> <p>Die Known-groups-Validität wurde durch Unterschiede der Werte zwischen Betroffenen mit unterschiedlich ausgeprägter Krankheitsaktivität und globaler Lebensqualität (Beeinträchtigung mit Antwortoptionen: „keine“, „mild“, „moderat“ und „stark“) demonstriert [16,17]. Der Anstieg der AE-QoL-Gesamtwerte mit ansteigender Krankheitsaktivität flacht bei 4 und mehr Attacken pro Woche etwas ab [16,17]. In einer zweiten Validierungsstudie wurde sowohl die Änderungssensitivität überprüft als auch eine MCID für den Gesamtwert abgeleitet [17]. In diese Studie wurden 278 Erwachsene mit Angioödem auf Grund von chronisch spontaner Urtikaria und hereditärem Angioödem (Anteil nicht angegeben) eingeschlossen. Von 112 Studienteilnehmenden konnten Daten zu mindestens 2 Zeitpunkten gesammelt werden, davon hatten 60 keine Änderung der globalen Lebensqualität, bei 31 verbesserte und bei 21 verschlechterte sich die globale Lebensqualität. Die Änderungen des AE-QoL-Gesamtwertes korrelierten moderat mit Änderungen in der globalen Lebensqualität (Spearman's rho = 0,391) sowie der Krankheitsaktivität (Spearman's rho = 0,489) [17].</p> <p>Die Korrelation zwischen Änderungen im AE-QoL-Gesamtwert und dem SF-12 waren eher gering (Spearman's rho = 0,262 körperliche Summenskala, Spearman's rho = -0,290). Zwischen den Einzelskalen gab es deutliche Unterschiede in der Stärke der Korrelation. So wurden die stärksten Korrelationen mit der „Funktions“-Skala beobachtet (wie Spearman's rho = 0,592 für globale Lebensqualität) und die schwächsten für „Ernährung“ (wie Spearman's rho = 0,252 für globale Lebensqualität) [17].</p> <p>Zur Bestimmung einer klinischen Relevanzschwelle (MID) wurden verteilungsbasierte und ankerbasierte Verfahren verwendet. Verteilungsbasiert (halbe Standardabweichung des Ausgangswertes) wurde eine MID von 10,5 Punkten für den Gesamtwert abgeleitet. In ankerbasierten Verfahren wurde die selbstberichtete Lebensqualität (5 Kategorien) als Anker verwendet. Die mittlere Änderung (Mittelwert \pm Standardabweichung) im AE-QoL-Gesamtwert für eine Verbesserung der Lebensqualität um einen Punkt lag bei $-12,5 \pm 16,5$ Punkten und bei $6,3 \pm 12,4$ für eine Verschlechterung. Bei Studienteilnehmenden ohne Änderungen in der globalen Lebensqualität variierte die Änderung der AE-QoL-Gesamtwerte von $-5,8$ bis 6 Punkte mit einem Mittelwert (\pm Standardabweichung) von $-0,3 \pm 12,6$ Punkten. Über eine ROC-Analyse wurde die beste Balance zwischen Sensitivität und Spezifität bei einem Wert von 5,5 sowohl für Verbesserung als auch für Verschlechterung gefunden. In der Gesamtschau wird von der Autorengruppe eine MID von 6 Punkten für den Gesamtwert empfohlen [17].</p> <p>Zusammenfassend fand die Entwicklung und Validierung vorwiegend mit Erkrankten statt, bei denen Angioödem aufgrund von chronisch spontaner Urtikaria auftraten, aber auch mit Patientinnen und Patienten mit hereditärem Angioödem. Insgesamt konnten eine ausreichende Inhaltsvalidität, Test-Retest-Reliabilität und Konstruktvalidität nachgewiesen werden. Weiterhin liegen Daten zur Änderungssensitivität vor, die zeigen, dass der Gesamtwert und die Funktions-Domäne änderungssensitiv sind, während die weiteren Domänen weniger stark auf Änderungen ansprechen. Die Entwicklung und Validierung fand ausschließlich mit Erwachsenen statt, sodass der Fragebogen nur für diese Population validiert ist. In die HELP-Studie waren auch junge Menschen ab einem Alter von 12 Jahren eingeschlossen.</p> <p>Die MID aus Daten der Studie HELP selbst (halbe Standardabweichung der Ausgangswerte) wird wegen des Vorzugs ankerbasierter Verfahren zur Festlegung</p>

Endpunktkategorie	
	<p>einer MID nicht berücksichtigt. Der pU überträgt die MID des Gesamtwerts von 6 Punkten zudem auf alle Domänen. Da keine Informationen zur Validität dieses Vorgehens eingereicht wurden, werden diese Ergebnisse ebenfalls nicht dargestellt.</p> <p>Patientenrelevanz Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>“.</p>

Abkürzungen: AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; HAE: Hereditary angioedema; ITT: Intention-to-treat; MCID: Minimal clinically important difference; SAP: Statistischer Analyseplan

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie	
Endpunkt	Nebenwirkungen
Operationalisierung	<p>Unerwünschte Ereignisse werden nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum letzten Studienbesuch gesammelt.</p> <p>Sicherheit wurde in der Studie kontinuierlich sowohl ärztlich als auch durch ein unabhängiges Gremium, das Data Safety Monitoring Board (DSMB), überwacht. Bei mit dem Wirkstoff in Verbindung gebrachten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) oder anderen bedeutsamen unerwünschten Ereignisses (UE) konnte nach Einschätzung des klinischen Studienpersonals die Therapie für einzelne Studienteilnehmende vorzeitig beendet werden. In dem Fall wurden die Betroffenen weiterhin während der 26-wöchigen Behandlungsperiode überwacht, sofern diese die Studie nicht beenden wollten.</p> <p>Definitionen <u>Unerwünschtes Ereignis (UE)</u> UE sind alle abweichenden medizinischen Ereignisse bei einer Versuchsperson, unabhängig davon, ob es einen kausalen Zusammenhang mit der durchgeführten Behandlung zu geben scheint oder nicht. Es ist zeitlich mit der Intervention verbunden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es können neue Ereignisse sein oder bereits bestehende Erkrankungen, die sich im Laufe der Studie verschlimmert haben oder sich in ihrer Schwere oder Häufigkeit verschlechtert haben. • Es können klinisch signifikante Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei körperlichen Untersuchungen, Labortests oder anderen diagnostischen Untersuchungen (wie Laborergebnisse, Röntgenbefunde) sein. <p>Veränderte Laborbefunde gelten im Allgemeinen nicht als UE, es sei denn, sie sind mit klinischen Anzeichen oder Symptomen verbunden oder erfordern einen medizinischen Eingriff. Zuerst werden dabei die assoziierten klinischen Anzeichen oder Symptome als UE gemeldet.</p> <p>Die Schwangerschaft ist kein UE. Wenn eine Patientin während der Studie schwanger wird, muss das Studienpersonal den Sponsor gemäß einer Richtlinie benachrichtigen.</p> <p>Die Klassifizierung von UE erfolgte gemäß MedDRA (Version 20.0) klassifizierten PT. Zusätzlich wurde</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Dauer des Auftretens, • die Häufigkeit, • der Ausgang,

Endpunktkategorie	
	<ul style="list-style-type: none"> • der Schweregrad und • die Abhängigkeit des UE vom Studienmedikament festgehalten. <p>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 gemäß der DMID-Toxizitätstabellen für Erwachsene [8] und Kinder [9] beurteilt. Für alle Anomalien, die nicht spezifisch in den Toxizitätstabellen enthalten sind, wird die folgende allgemeine Einteilung verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • lebensbedrohlich: extreme Einschränkung der Aktivität, erhebliche Unterstützung erforderlich; erhebliche medizinische Intervention/Therapie erforderlich, Krankenhausaufenthalt oder Hospizversorgung wahrscheinlich. <p><u>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</u></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 führen oder sich in einer angeborenen Fehlbildung (kongenitale Anomalie) bzw. einem Geburtsfehler äußern.</p> <p><u>UE von besonderem Interesse</u></p> <p>Als UE von besonderem Interesse sind im Protokoll Überempfindlichkeiten, Hyperkoagulationen und Blutungen definiert.</p> <p>Alle Diagnosen oder Anzeichen und Symptome, die mit <i>Überempfindlichkeitsreaktionen</i> auf monoklonale Antikörper übereinstimmen, werden unabhängig von der Kausalität innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung der Studienmedikation gemeldet. Nach 24 Stunden werden sie nur dann gemeldet, wenn ein Zusammenhang mit dem Studienmedikament wahrscheinlich ist.</p> <p>Alle Diagnosen oder Anzeichen und Symptome, die mit <i>Blutungsereignissen</i> übereinstimmen, werden gemeldet. Wenn möglich und zeitlich vertretbar, sollten ergänzende Gerinnungstests (aPTT, PT, INR), durchgeführt werden.</p> <p>Alle Diagnosen oder Anzeichen und Symptome, die mit <i>thromboembolischen Ursachen</i> übereinstimmen, werden gemeldet.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die UE wurden zu jedem Untersuchungstermin vom Studienpersonal dokumentiert. HAE-Attacken werden während der gesamten HELP-Studie auch zusätzlich als UE aufgeführt. Jede patientenberichtete HAE-Attacke, die nicht vom Studienpersonal bestätigt wird, muss mit einer alternativen UE-Diagnose aufgeführt werden. Alle patientenberichteten und vom Studienpersonal bestätigten HAE-Attacken werden im elektronischen Formular zum Fallbericht (eCRF) aufgezeichnet. Es wurden jedoch separate Analysen durchgeführt, bei denen HAE-Attacken nicht als Nebenwirkungen gezählt werden.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation für den Datenschnitt vom 3. August 2017.</p> <p>Ergebnisdarstellung</p> <p>Die Erfassung von Nebenwirkungen erfolgte anhand folgender Endpunkte:</p>

Endpunktkategorie	
	<ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • schwere* UE • UE, die zum Abbruch führen • UE, die zum Tod führen • UE von besonderem Interesse <p>* Für das Modul 4 des Herstellerdossiers wurden moderate oder schwere UE zusammengefasst.</p> <p>Für SUE und UE von besonderem Interesse werden relative Risiken und Risikounterschiede und die damit verbundenen exakten 95%-KI für den Vergleich zwischen jeder Lanadelumabdosierungsgruppe und der Placebogruppe angegeben. Für das Modul 4 des Herstellerdossiers sind zudem das OD, das RR und die RD im Vergleich zu Placebo dargestellt. Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wurde die Gesamtrate aller oben aufgeführten UE sowie die UE klassifiziert nach SOC und PT dargestellt.</p> <p>Zusätzlich wurden 3 Analysephasen unterschieden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, die vor Beginn der Behandlung auftreten • UE, die in der Behandlungsphase auftreten • UE, die in der Nachbeobachtung auftreten
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. Unklar ist, welche SOC und PT präspezifiziert die HAE-Attacken abbilden. Für die UE von besonderem Interesse wurden die SMQ „Hypersensibilität“, „Embolie- und Thromboseereignisse“ und „Blutungen“ zur Kodierung verwendet. Die Entscheidung, dass es sich um ein UE von besonderem Interesse handelt, liegt beim geschulten Studienpersonal.</p> <p>Die separaten Analysen, bei denen HAE-Attacken nicht als Nebenwirkungen gezählt werden, basieren auf den Definitionen zweier Teilmengen von UE, je nachdem, ob die UE in der elektronischen Datenerfassung als patientenberichtete HAE-Attacke identifiziert wurde oder nicht.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Teilmenge der UE, die in der elektronischen Datenerfassung nicht als HAE-Attacken berichtet wurden (im Wesentlichen alle UE mit Ausnahme der Ereignisse, die als HAE-Attacke gemeldet wurden) 2. Teilmenge der UE, die in der elektronischen Datenerfassung als HAE-Attacken berichtet wurden (beinhaltet HAE-Attacken, die vom Studienpersonal bestätigt wurden und als PT HAE kodiert wurden). <p>Da eine Diskrepanz zwischen patientenberichteten und vom Studienpersonal bestätigten HAE-Attacken möglich ist, ist der Nutzen dieser Analysen fraglich. Für diese Nutzenbewertung wird die original geplante Darstellung der schweren UE als Kategorie für die Schweregradeinteilung genutzt.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p>

Abkürzungen: DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; HAE: Hereditary angioedema; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term/s; SOC: Systemorganklasse/n; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse der Endpunkte berücksichtigt:

- HAE-Attacken
- EQ-5D-VAS
- AE-QoL
- Nebenwirkungen.

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der HELP-Studie DX-2930-03

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Eignung	Auf- nahme	Behandlungsphase										Nachbeobachtungs- phase ¹⁾²⁾³⁾			
			Tag 0	Tag 14	Tag 28	Tag 42	Tag 56	Tag 70 und 84	Tag 98	Tag 112 und 126	Tag 140	Tag 154 und 168	Tag 182	Tag 210	Tag 238	
HAE-Attacken ⁴⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
EQ-5D-VAS ⁵⁾			x		x		x		x	x		x	x			x
AE-QoL ⁵⁾			x		x		x		x	x		x	x			x
Nebenwirkungen	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

¹⁾ Für Personen, die nicht in die HELP-Extensionsstudie übergehen (DX-2930-04), haben Folgebesuche ein Zeitfenster von ± 3 Tagen.

²⁾ Erkrankte, die in die HELP-Extensionsstudie (DX-2930-04) übergehen, werden bis zum Tag 182 ihre Einwilligung geben und ihre erste Open-Label-Dosis erhalten, nachdem alle am Tag 182 geplanten DX-2930-03-Bewertungen abgeschlossen sind.

³⁾ Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die die Studie vorzeitig beenden, werden (wenn möglich) bei ihrem letzten Studienbesuch alle Bewertungen und Verfahren wie Tag 182 durchlaufen.

⁴⁾ Anamnestische Daten zu HAE-Attacken werden bei der Eignungsvisite gesammelt. Während der Studie gelten die Regelungen des HAARP-Protokolls (HAE Attack Assessment and Reporting Procedures).

⁵⁾ Für Probandinnen und Probanden, die nicht in die HELP-Extensionsstudie eintreten, wird eine zusätzliche Beurteilung der Lebensqualität (EQ-5D und AE-QoL) am Tag 238 ± 3 durchgeführt.

Abkürzungen: AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL Group 5-Dimension Questionnaire; HAE: Hereditary angioedema; VAS: visuelle Analogskala

2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 9: Verzerrungspotential der HELP-Studie DX-2930-03

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung ²⁾	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler/in	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
HELP-Studie DX-2930-03	ja ¹⁾	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

¹⁾ Erstellung der Randomisierungsliste durch ein IWRS (Interactive Web-based Randomization System)

²⁾ Der Randomisierungscode war denjenigen, die die Studie durchgeführt oder die Daten analysiert haben, nicht bekannt.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der HELP-Studie DX-2930-03

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Morbidität					
HAE-Attacken	ja	ja	nein	nein	niedrig
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	ja	ja	ja ¹⁾	ja ²⁾	hoch
Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL)	ja	ja	ja ¹⁾	ja ²⁾	hoch
Sicherheit					
Nebenwirkungen	ja	ja ³⁾	nein	ja ⁴⁾	niedrig

¹⁾ Ergebnisse aus verschiedenen statistischen Testverfahren werden präsentiert, ohne jeweils die Rationale für die Auswahl anzugeben.

²⁾ Es fehlt die Festlegung eines primären Testverfahrens. Die Modellrechnungen sind nicht nachvollziehbar.

³⁾ hier Sicherheitspopulation

⁴⁾ HAE-Attacken wurden als UE dokumentiert. Um die Doppelzählung in den Analysen zu berücksichtigen, wurden Nebenwirkungen mit und ohne HAE-Attacken berichtet. Auffällig ist die Verwendung unterschiedlicher Populationen, je nachdem, ob bestätigte oder patientenberichtete HAE-Attacken die Gruppe definieren (siehe Tabelle 7).

Abkürzungen: AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQoL Group 5-Dimension Questionnaire; HAE: Hereditary angioedema; VAS: visuelle Analogskala

2.5.4 Statistische Methoden

Der primäre Endpunkt wird durch die folgenden Hypothesen getestet: Die Nullhypothese ist, dass das durchschnittliche Verhältnis der Raten bestätigter HAE-Attacken 1 ist (kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen). Im Vergleich dazu ist die alternative Hypothese, dass das Verhältnis der Raten von HAE-Attacken nicht 1 ist. Geschätzte Verhältnisse der Raten bestätigter HAE-Attacken von weniger als 1 würden darauf hindeuten, dass Erkrankte, die mit Lanadelumab behandelt werden, im Durchschnitt eine geringere Inzidenz von bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungszeit aufweisen.

Fallzahlplanung und Power

Die Stichprobengröße von 24 aktiv behandelten Personen für die aktiven Behandlungsarme und 36 für den Placeboarm soll mindestens 95 Prozent Aussagekraft liefern. Die Berechnungen wurden unter Annahmen zum Ausmaß der Attackenreduktion, des Placeboeffektes und der fehlenden

Werte sowie unter Festlegung des alpha bei 0,025 einseitig mit Hilfe von Computersimulationen für generalisierte lineare Modelle berechnet.

Geplant war eine Aufnahme von etwa 120 Erkrankten (80 in den Interventionsgruppen und 40 in der Vergleichsgruppe), um potentielle vorzeitige Studienabbrüche zu berücksichtigen. Es wurde erwartet, dass ungefähr 108 Personen die Studie abschließen.

Analysepopulationen

Die Analysepopulationen waren wie folgt definiert:

- ITT-Population: alle randomisierten Personen, die ein Studienmedikament erhalten haben

Die primären Wirksamkeitsanalysen werden mit der ITT-Population durchgeführt. Die Probandinnen und Probanden werden gemäß ihrer randomisierten Behandlungszuordnung analysiert, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

- Sicherheits-Population: alle Personen, die ein Studienmedikament erhalten haben

Bei allen Sicherheitsanalysen wird die Sicherheits-Population verwendet. Die Probandinnen und Probanden werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert, unabhängig von der zugewiesenen Behandlung.

Statistische Modelle und Tests

Der primäre Endpunkt (Wirksamkeit), die Anzahl an bestätigten HAE-Attacken pro Person, wurde zwischen allen Lanadelumabgruppen einzeln und zusammen mit der Placebogruppe verglichen. Alle Analysen wurden mit der ITT-Population durchgeführt. Dazu wurde unter der Annahme einer Poissonverteilung ein generalisiertes lineares Modell (Generalized Linear Model, GLM) verwendet. Das Modell umfasst eine Log-Link-Funktion, die den erwarteten Wert der Zielvariablen in Beziehung zu den linearen unabhängigen Variablen im Modell setzt und somit einen Schätzwert für das Ratenverhältnis bietet. Die Standardfehler der Regressionskoeffizienten bilden die Grundlage für den Signifikanztest. Eine Pearson-Chi-Quadrat-Skalierung wurde dabei verwendet, um eine zu große Streuung (Varianzüberschuss) zu berücksichtigen. Das Modell beinhaltet fixe Effekte für die Behandlungsgruppe (kategorial), den normalisierten Ausgangswert der Attackenrate (kontinuierlich) und den logarithmierten Beobachtungszeitraum jeder Person in Tagen (offset Variable = Korrekturterm). Mit dem GLM wurden Raten der kleinsten Quadratmittelwerte (LS Mean), Standardfehler, die mittleren Ratenverhältnisse im Vergleich zur Placebogruppe und 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Die Hypothese des primären Endpunkts wurde mit dem modellbasierten kleinsten Quadratmittel und dem Wald-Chi-Quadrat-Test überprüft. Die prozentualen Unterschiede vom Mittelwert der bestätigten HAE-Attacken der Lanadelumabgruppen im Vergleich zu Placebo wurden mit 95%-Konfidenzintervallen berechnet.

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und UE von besonderem Interesse werden für den Vergleich zwischen Lanadelumab und der Placebogruppe relative Risiken, Risikodifferenzen und die dazu gehörenden exakten 95%-Konfidenzintervalle angegeben.

PRO-SAP

Vergleiche zwischen Placebo und Lanadelumab für Gesamt- und Domänenwerte des AE-QoL sowie Werte der EQ-5D-5L-VAS wurden unter Verwendung von Varianzanalysen (ANOVA) und der Kovarianzanalysen (ANCOVA), adjustiert für die jeweiligen Ausgangswerte, durchgeführt.

Post-hoc wurden Paarvergleiche zwischen Placebo und den 3 Lanadelumabdosierungen durchgeführt. Die Analysen wurden in der gesamten Stichprobe der Studie und nach Subgruppen aufgeschlüsselt durchgeführt, um festzustellen, ob die Behandlungseffekte je nach klinischen und/oder demographischen Merkmalen variierten. Für ANOVA werden beobachtete Mittelwerte dargestellt, während für ANCOVA die kleinsten Quadratmittelwerte (LS Mean) dargestellt werden.

Das Erreichen von Ansprechen war gekennzeichnet durch den Anteil der Individuen der Placebo- und Lanadelumabgruppen mit einer Verbesserung der Werte zwischen Tag 0 und Tag 182 von mindestens dem minimalen Schwellenwert für klinische Relevanz (RD/MCID). Mit Hilfe von Chi-Quadrat-Tests wurde untersucht, ob der Anteil der Individuen, die am Ende des Untersuchungszeitraums die RD erreichen, statistisch zwischen den Behandlungen unterschiedlich ist. Darüber hinaus wurden logistische Regressionsmodelle angepasst, um die Behandlungseffekte auf das Erreichen von RD/MCID abzuschätzen, adjustiert für andere relevante Kovariablen. Alle ANOVA- und ANCOVA-, Regressionsmodelle und RD/MCID-Berechnungen wurden für Placebo und die 3 Lanadelumabdosierungen durchgeführt.

Umgang mit multiplem Testen

Für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde dieselbe Methode verwendet wie für die primäre Wirksamkeitsanalyse. Sie wurden in der festgelegten Reihenfolge (siehe Tabelle 1) hierarchisch getestet. Eine Bonferroni-Korrektur wurde für die mehrfachen Tests angewendet.

Post-hoc-Berechnungen

Die Rationale der post hoc durchgeführten Analysen ist nicht dokumentiert. Die Anforderungen an das Herstellerdossier für die frühe Nutzenbewertung ist wahrscheinlich. Neben zusätzlichen Endpunkten (siehe Tabelle 1) betrifft es die zusätzliche Berechnung von HR mit 95%-KI und p-Werten für die Ereigniszeitanalysen. Weiterhin wurden für die Gruppenvergleiche beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität die kleinste Quadratmittelwertdifferenz und das Hedges' g dargestellt. Sowohl bei den Responderanalysen zur Lebensqualität als auch bei den Nebenwirkungen wurden zusätzlich das OR, das RR und die RD im Vergleich zu Placebo dargestellt.

Datenzensierungen

Ereigniszeitanalysen wurden mit Kaplan-Meier-Methoden zusammengefasst. Alle Patientinnen und Patienten, die keine Attacke hatten, wurden am Datum des Studienabbruchs oder -endes zensiert.

Umgang mit fehlenden Werten

Alle verfügbaren Daten werden in die Analyse einbezogen. Die Dauer der Beobachtung einer Person während der Behandlungszeit wird als Variable in das generalisierte lineare Modell aufgenommen, um Unterschiede in der Beobachtungszeit auszugleichen.

Interimsanalysen

Laut Studienprotokoll war keine Interimsanalyse vorgesehen.

Sensitivitätsanalysen

Für den primären Endpunkt wurden 6 verschiedene Sensitivitätsanalysen geplant. Neben der Durchführung einer Sensitivitätsanalyse mit den Daten der Sicherheitspopulation wurden verschiedene Zeiträume für 3 weitere Analysen verwendet (ab Tag 7, ab Tag 14), einmal zusätzlich mit einem anderen Model (generalized estimating equations (GEE) analysis method). Relevant für diese Nutzenbewertung sind die folgenden Sensitivitätsanalysen:

Die primäre Analyse wird mit einer Analyse von patientenberichteten HAE-Attacken überprüft. Zu ergründen ist, ob die im Studienprotokoll definierte HAARP-Prozedur zur Bestätigung von HAE-Attacken zuverlässig alle HAE-Attacken einschließt.

Für eine Tipping-Point-Analyse wurden für sämtliche Personen, die die Behandlungsphase nicht abgeschlossen hatten, die Daten zu HAE-Attacken für den fehlenden Teil der Beobachtungszeit imputiert. Der Tipping-Point gibt an, um wieviel höher die Attackenrate nach dem Abbruch der Studie (fehlende Daten) sein müsste, um den signifikanten Effekt im Vergleich zu Placebo aufzuheben.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppen werden jeweils mit der gleichen Methode analysiert, die für den primären Wirksamkeitsendpunkt beschrieben ist. Es werden jeweils forest plots mit den relativen Risiken und entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen bereitgestellt für jede aktive Behandlungsgruppe im Vergleich zur Placebogruppe innerhalb jeder Subgruppe.

Zusätzlich wurde post hoc für das Modul 4 des Herstellerdossiers, um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, eine Prüfung der Subgruppen durchgeführt (p-Interaktionswert maximal 0,05). Damit ergeben sich etwa 1.300 Interaktionstests. Im Ergebnisteil werden statistisch signifikante Interaktionen ($p < 0,05$) von Subgruppenmerkmalen sowie Effektschätzer von Subgruppen mit nicht überlappenden Konfidenzintervallen aus geplanten Subgruppenanalysen berichtet.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse sowohl des primären als auch weiterer bewertungsrelevanter Endpunkte und Analysen aus der HELP-Studie dargestellt.

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In der HELP-Studie wurden 3 verschiedene Dosierungsschemata (150 mg alle 4 Wochen, 300 mg alle 4 Wochen, 300 mg alle 2 Wochen) verwendet. Da die empfohlene Anfangsdosis laut Fachinformation 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen beträgt und eine Dosisreduzierung von 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen in Erwägung gezogen werden kann, ist der Studienarm mit der Dosierung 150 mg alle 4 Wochen für die Nutzenbewertung nicht von Bedeutung. Die Ergebnisse dieser Gruppe werden nicht dargestellt.

Insgesamt brachen fast 10 Prozent der Betroffenen die Studie ab: 14,6 Prozent in der Placebogruppe und 10,3 und 7,4 Prozent in den Interventionsgruppen. Der häufigste Grund für Studienabbrüche in allen Studienarmen war der Entzug der Einverständniserklärung gefolgt von unerwünschten Ereignissen.

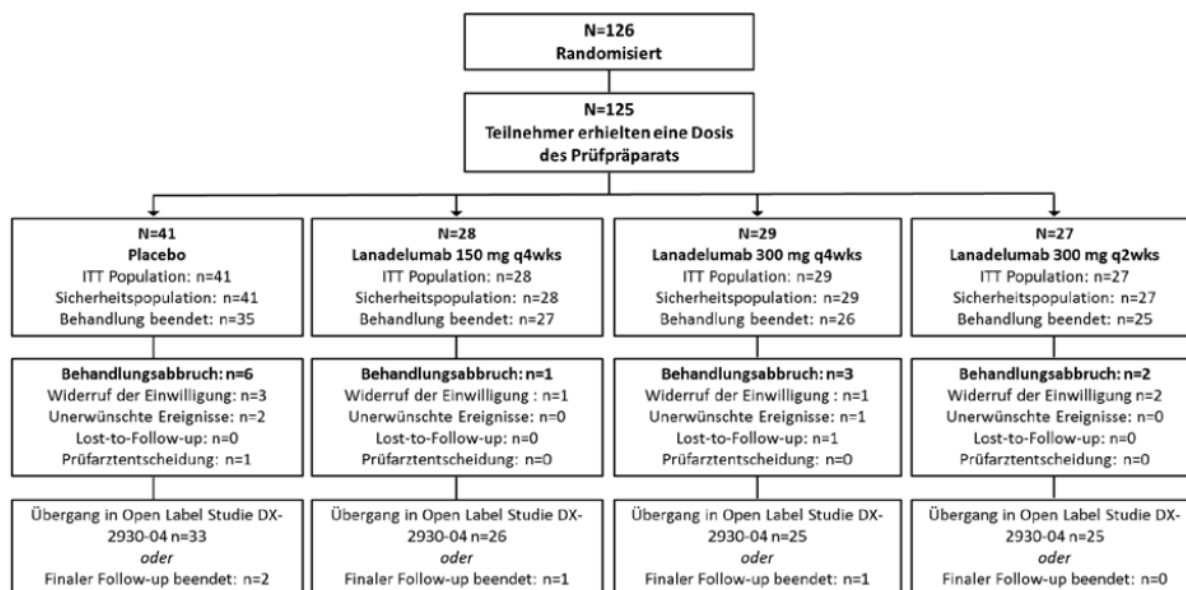


Abbildung 2: Patientenfluss der HELP-Studie in einem Flow-Chart gemäß CONSORT [12]

Tabelle 11: Allgemeine Angaben der HELP-Studie DX-2930-03

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
Behandlungsphase abgeschlossen, n (%)	35 (85,4)	26 (89,7)	25 (92,6)
Übergang zur HELP-Extensionsstudie (DX-2930-04), n (%)	33 (80,5)	25 (86,2)	25 (92,6)
Ohne Übergang zur HELP-Extensionsstudie (DX-2930-04), n (%)	2 (4,9)	1 (3,4)	0
Finale Nachbeobachtung abgeschlossen, n (%)	2 (4,9)	1 (3,4)	0
Abbruch der Studie, n (%)	6 (14,6)	3 (10,3)	2 (7,4)
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	3 (7,3)	1 (3,4)	2 (7,4)
Aufgrund von UE, n (%)	2 (4,9)	1 (3,4)	0
Lost to Follow-up, n (%)	0	1 (3,4)	0
Ärztliche Entscheidung, n (%)	1 (2,4)	0	0
Tod, n (%)	0	0	0
Sonstige, n (%)	0	0	0
Mediane Beobachtungs-/Behandlungsdauer Tage/Wochen/Monate (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.

Abkürzungen: q2w: zweiwöchiges Behandlungsregime; q4w: vierwöchiges Behandlungsregime; UE: unerwünschte/s Ereignis/se

Protokollverletzungen

Laut Studienbericht traten bei 2 Studienteilnehmenden relevante Protokollverletzungen auf. Eine Testperson wurde trotz vorliegendem Ausschlussgrund fälschlicherweise in die Studie aufgenommen und in den nicht relevanten Interventionsarm Lanadelumab 150 mg alle 4 Wochen randomisiert. Die Person erhielt keine Studienintervention und wurde sowohl aus den

Analysepopulationen als auch der weiteren Studie ausgeschlossen. Eine weitere Person wurde fälschlicherweise in die Auswaschphase zugeteilt, obwohl die Voraussetzungen dafür nicht erfüllt waren. Die Person wurde vom weiteren Studienverlauf ausgeschlossen.

Tabelle 12 bietet einen Überblick über die demographischen Eigenschaften, die Krankheitsmerkmale und die Behandlung in der Vergangenheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der HELP-Studie DX-2930-03

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
Demographische Eigenschaften			
<i>Alter (Jahre)</i>			
Mittelwert (SD)	40,1 (16,8)	39,5 (12,9)	40,3 (13,4)
Median (min; max)	42,4 (12; 70)	40,7 (12; 59)	38,4 (15; 62)
<i>Alterskategorie, n (%)</i>			
jünger als 18 Jahre	4 (9,8)	3 (10,3)	2 (7,4)
18 bis unter 40 Jahre	14 (34,1)	10 (34,5)	12 (44,4)
40 bis unter 65 Jahre	21 (51,2)	16 (55,2)	13 (48,1)
mindestens 65 Jahre	2 (4,9)	0	0
<i>Geschlecht, n (%)</i>			
männlich	7 (17,1)	10 (34,5)	12 (44,4)
weiblich	34 (82,9)	19 (65,5)	15 (55,6)
<i>Abstammung, n (%)</i>			
kauasisch/weiß	39 (95,1)	23 (79,3)	26 (96,3)
afroamerikanisch/schwarz	2 (4,9)	6 (20,7)	1 (3,7)
<i>Region, n (%)</i>			
USA	25 (61,0)	23 (79,3)	18 (66,7)
Kanada	3 (7,3)	1 (3,4)	2 (7,4)
Europa	12 (29,3)	4 (13,8)	7 (25,9)
Jordanien	1 (2,4)	1 (3,4)	0 (0,0)
<i>Body Mass Index (kg/m²)</i>			
Mittelwert (SD)	27,5 (7,7)	28,1 (5,2)	31,0 (7,8)
Median (min; max)	26,7 (16,8; 55,0)	27,1 (18,3; 38,4)	28,1 (21,3; 47,6)
Krankheitsmerkmale			
<i>Alter bei Auftreten der Symptome (Jahre)</i>			
Mittelwert (SD)	11,2 (8,2)	14,6 (11,2)	15,0 (8,7)
Median (min; max)	8,0 (2,0; 41,0)	12,0 (1,0; 49,0)	14,0 (2,0; 43,0)
<i>HAE-Typ, n (%)</i>			
Typ I	38 (92,7)	27 (93,1)	23 (85,2)
Typ II	3 (7,3)	2 (6,9)	4 (14,8)

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
<i>Kehlkopfattacken in der Anamnese, n (%)</i>			
ja	27 (65,9)	17 (58,6)	20 (74,1)
nein	14 (34,1)	12 (41,4)	7 (25,9)
<i>Primäre Lokalisation der Attacke, n (%)</i>			
Kehlkopf	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kehlkopf/Abdomen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)
Kehlkopf/Peripherie	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (3,7)
Kehlkopf/Abdomen/Peripherie	9 (22,0)	6 (20,7)	3 (11,1)
Abdomen	11 (26,8)	7 (24,1)	3 (11,1)
Abdomen/Peripherie	15 (36,6)	14 (48,3)	14 (51,9)
Peripherie	5 (12,2)	2 (6,9)	5 (18,5)
<i>Anzahl der Attacken in den letzten 12 Monaten</i>			
Mittelwert (SD)	45,5 (43,4)	37,1 (35,5)	22,2 (18,2)
Median (min; max)	30,0 (0,0; 185,0)	24,0 (1,0; 140,0)	20,0 (0,0; 72,0)
<i>Attackenrate in der Aufnahmephase (Attacken/Monat)¹⁾</i>			
Mittelwert (SD)	4,0 (3,3)	3,7 (2,5)	3,5 (2,3)
Median (min; max)	3,0 (1,0; 14,7)	3,0 (1,0; 10,5)	3,1 (1,0; 9,0)
<i>Attackenrate in der Aufnahmephase als Kategorien (Attacken/Monat)¹⁾, n (%)</i>			
1 bis unter 2	12 (29,3)	9 (31,0)	7 (25,9)
2 bis unter 3	8 (19,0)	5 (17,2)	6 (22,2)
mindestens 3	21 (51,2)	15 (51,7)	14 (51,9)
langfristige prophylaktische Behandlung in der Vergangenheit²⁾			
<i>vorherige Langzeitprophylaxe, n (%)</i>			
Androgene	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Androgene, Antifibrinolytika, C1-INH	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)
Androgene, C1-INH	1 (2,4)	1 (3,4)	2 (7,4)
Antifibrinolytika	0 (0,0)	1 (3,4)	0 (0,0)
C1-INH	22 (53,7)	18 (62,1)	11 (40,7)
keine Langzeitprophylaxe	17 (41,5)	9 (31,0)	13 (48,1)
<i>vorherige Langzeitprophylaxe als Kategorien, n (%)</i>			
nur C1-INH	22 (53,7)	18 (62,1)	11 (40,7)
orale Therapie	1 (2,4)	1 (3,4)	0 (0,0)
C1-INH und orale Therapie	1 (2,4)	1 (3,4)	3 (11,1)
keine Langzeitprophylaxe	17 (41,5)	9 (31,0)	13 (48,1)

¹⁾ Attackenraten in der Aufnahmephase wurden berechnet aus der Anzahl der Attacken, die in der Aufnahmephase passierten, geteilt durch die Anzahl der Tage, die die betroffene Person in der Aufnahmephase teilgenommen hat, multipliziert mit 28 Tagen (Definition eines Monats).

²⁾ Alle Menschen, die für die Studie infrage kamen, aber eine Langzeitprophylaxe benötigten, mussten in einer Auswaschphase die Langzeitprophylaxe absetzen.

Abkürzungen: C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; HAE: Hereditary angioedema; q2w: zweiwöchiges Behandlungsregime; q4w: vierwöchiges Behandlungsregime

Begleitmedikation

Begleitmedikationen wurden in der HELP-Studie sowohl inklusive als auch exklusive von Medikamenten für HAE-Attacken erfasst (siehe Tabelle 13). Die Einteilung basiert auf der Entscheidung des klinischen Studienpersonals.

Tabelle 13: Begleitmedikation in der Behandlungsphase der HELP-Studie DX-2930-03 (Sicherheitspopulation)

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
Begleitmedikation¹⁾ ohne Medikamente für HAE-Attacken²⁾ und Inzidenz über 20 Prozent			
<i>Jegliche Begleitmedikation ohne HAE-Bezug²⁾</i>	40 (97,6)	26 (89,7)	27 (100)
Analgetika	23 (56,1)	11 (37,9)	13 (48,1)
Paracetamol	14 (34,1)	6 (20,7)	7 (25,9)
Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung	13 (31,7)	9 (31,0)	9 (33,3)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	14 (34,1)	12 (41,4)	7 (25,9)
Entzündungshemmende und antirheumatische Produkte	18 (43,9)	10 (34,5)	10 (37,0)
Ibuprofen	16 (39,0)	9 (31,0)	5 (18,5)
Arzneimittel gegen säurebedingte Störungen	8 (19,5)	6 (20,7)	4 (14,8)
Nasale Präparate	8 (19,5)	7 (24,1)	6 (22,2)
Andere hämatologische Mittel ³⁾	9 (22,0)	5 (17,2)	4 (14,8)
Psychoanaleptika	9 (22,0)	8 (27,6)	9 (33,3)
Psycholeptika	10 (24,4)	5 (17,2)	3 (11,1)
Vitamine	10 (24,4)	8 (27,6)	9 (33,3)
Multivitamine	8 (19,5)	7 (24,1)	2 (7,4)
Begleitmedikation¹⁾ für HAE-Attacken²⁾			
<i>Jegliche Begleitmedikation für HAE-Attacken²⁾</i>	40 (97,6)	16 (55,2)	14 (51,9)
Alle übrigen nichttherapeutischen Mittel	0	1 (3,4)	0
Analgetika	6 (14,6)	2 (6,9)	0
Anästhetika	1 (2,4)	0	0
Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva	1 (2,4)	0	0
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	1 (2,4)	1 (3,4)	0
Antihämorrhagika	0	0	1 (3,7)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	1 (2,4)	2 (6,9)	0
Entzündungshemmende und antirheumatische Produkte	2 (4,9)	0	0
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	1 (2,4)	2 (6,9)	2 (7,4)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	1 (2,4)	0	0
Arzneimittel gegen säurebedingte Störungen	1 (2,4)	0	0
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	1 (2,4)	0	0
Mineralstoffe	1 (2,4)	0	0
Andere hämatologische Mittel ³⁾	40 (97,6)	16 (55,2)	14 (51,9)

¹⁾ Therapeutic Class und Preferred Term entsprechend WHO Drug Dictionary Version 2017Q1.

²⁾ Zuteilung laut klinischem Studienpersonal

³⁾ Zur Gruppe gehören Icatibant, ergänzender C1-Esterase-Inhibitor, Ecallantid und Conestat alfa.

Abkürzungen: HAE: Hereditary angioedema; q2w: zweiwöchiges Behandlungsregime; q4w: vierwöchiges Behandlungsregime

2.6.2 Mortalität

In der HELP-Studie wurden Todesfälle als Sicherheitsereignisse erfasst.

2.6.3 Morbidität

Für diese Nutzenbewertung wurden in der Kategorie Morbidität die Endpunkte „HAE-Attacken“ und „allgemeiner Gesundheitszustand“ ausgewählt.

Tabelle 14: Ergebnisse zum primären Endpunkt Anzahl der HAE-Attacken der HELP-Studie DX-2930-03 (ITT)

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
Anzahl der bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182)			
<i>Attackenrate (Attacken/Monat)¹⁾</i>			
n	41	29	27
Mittelwert (SD)	2,5 (2,1)	0,6 (0,8)	0,3 (0,5)
Median (min; max)	1,7 (0,0; 8,3)	0,5 (0,0; 2,9)	0,2 (0,0; 1,8)
<i>Attackenrate Modellanalyse (Attacken/Monat)²⁾</i>			
geschätzter kleinster quadratischer Mittelwert (SE)	2,0 (0,2)	0,5 (0,1)	0,3 (0,1)
95%-KI	1,6 bis 2,4	0,4 bis 0,8	0,1 bis 0,5
Ratenverhältnis (vs. Placebo)		0,3	0,1
95%-KI	-	0,2 bis 0,4	0,1 bis 0,2
p-Wert ³⁾		< 0,001	< 0,001

¹⁾ Ein Monat ist definiert als ein Zeitraum von 4 Wochen oder 28 Tagen.

²⁾ Ergebnisse vom Poisson-Regressionsmodell mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (kategorial), den normalisierten Ausgangswert der Attackenrate (kontinuierlich) und den logarithmierten Beobachtungszeitraum jeder Person in Tagen (offset Variable). Eine Pearson-Chi-Quadrat-Skalierung der Standardfehler ist eingesetzt, um einen Varianzüberschuss zu berücksichtigen. Mittlere Schätzer sind kleinste quadratische Mittelwerte (LS Mean).

³⁾ Adjustierte p-Werte sind adjustiert für mehrfaches Testen.

Abkürzungen: HAE: Hereditary angioedema; ITT: Intention-to-treat; q2w: zweiwöchiges Behandlungsregime; q4w: vierwöchiges Behandlungsregime

Subgruppenanalysen

Von den 10 Merkmalen, für die Subgruppenanalysen geplant waren, verhielten sich 6 wie die Ergebnisse der Gesamtpopulation mit statistisch signifikant geringeren Attackenraten in allen Lanadelumabdosierungen im Vergleich zu Placebo. Für die 4 Merkmale Alter, Abstammung, Gewicht und HAE-Typ waren die Ergebnisse zugunsten Lanadelumab. Die Unterschiede im Vergleich zu Placebo erreichten in den Gruppen unter 18 Jahren Alter (n = 10), andere Abstammung als weiß (n = 12), mindestens 100 kg Körpergewicht (n = 21) und HAE-Typ II (n = 12) jedoch keine statistische Signifikanz. In der Lanadelumabdosierung 300 mg alle 2 Wochen betrifft das nicht mehr die Gewichtsguppe.

Post hoc durchgeführte Interaktionstests für den Vergleich Lanadelumab 300 mg alle 4 Wochen vs. Placebo ergaben für den primären Endpunkt einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Kehlkopfattacken in der Anamnese (p = 0,033). Die Effektschätzer verhielten sich wie die

Ergebnisse der Gesamtpopulation mit statistisch signifikant geringeren Attackenraten im Vergleich zu Placebo mit Konfidenzintervallen, die sich überlappen. Für den Vergleich Lanadelumab 300 mg alle 2 Wochen vs. Placebo ergaben sich für den primären Endpunkt keine Belege für eine Effektmodifikation.

Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der Analyse aller patientenberichteten HAE-Attacken während der Behandlungsphase weisen eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen des primären Endpunkts auf. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der monatlichen Attackenraten waren mit denen der bestätigten Attacken identisch.

In der HELP-Studie fehlten für 5 Erkrankte aus der Placebogruppe und für 4 Personen der 300-mg-Lanadelumabgruppen die relevanten Werte für die primäre Analyse. Die Tipping-Point-Analyse ergab, dass die HAE-Attackenrate in den Lanadelumabarmen 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. Diese hypothetische Annahme ist so hoch, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse des primären Endpunkts wahrscheinlich nicht durch die fehlenden Werte eingeschränkt sein kann.

Zum Endpunkt HAE-Attacken wurden verschiedene Analysen geplant. Die relevanten Ergebnisse sind in den Tabellen 15 und 16 zusammengefasst.

Tabelle 15: Zusammenfassung der Ergebnisse weiterer Analysen zum Endpunkt HAE-Attacken der HELP-Studie DX-2930-03 (ITT)

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
Anzahl der bestätigten moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182)			
<i>Attackenrate (Attacken/Monat)¹⁾</i>			
n	41	29	27
Mittelwert (SD)	1,4 (1,3)	0,4 (0,6)	0,2 (0,5)
Median (min; max)	1,2 (0,0; 6,5)	0,0 (0,0; 2,3)	0,0 (0,0; 1,7)
<i>Attackenrate Modellanalyse (Attacken/Monat)²⁾</i>			
geschätzter kleinster quadratischer Mittelwert (SE)	1,2 (0,1)	0,3 (0,1)	0,2 (0,1)
95%-KI	1,0 bis 1,5	0,2 bis 0,5	0,1 bis 0,4
Ratenverhältnis (vs. Placebo)		0,3	0,2
95%-KI	-	0,2 bis 0,5	0,1 bis 0,3
p-Wert ⁴⁾		< 0,001	< 0,001
Anzahl der bestätigten Kehlkopfattacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182)			
<i>Attackenrate (Attacken/Monat)¹⁾</i>			
n	41	29	27
Mittelwert (SD)	0,1 (0,4)	0,0 (0,0)	0,1 (0,2)
Median (min; max)	0,0 (0,0; 2,2)	0,0 (0,0; 0,2)	0,0 (0,0; 0,8)

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
<i>Attackenrate Modellanalyse (Attacken/Monat)²⁾</i> geschätzter kleinster quadratischer Mittelwert (SE) 95%-KI	0,1 (0,0) 0,0 bis 0,1	0,0 (0,0) 0,0 bis 0,1	0,0 (0,0) 0,0 bis 0,1
Ratenverhältnis (vs. Placebo) 95%-KI p-Wert ³⁾	-	0,2 0,0 bis 1,8 0,149	0,4 0,1 bis 2,3 0,304
Anzahl der bestätigten HAE-Attacken, die zu einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase führten (Tag 0 bis Tag 182)⁵⁾			
<i>Attackenrate (Attacken/Monat)¹⁾</i> n Mittelwert (SD) Median (min; max)	41 0,0 (0,1) 0,0 (0,0; 0,6)	29 0,0 (0,1) 0,0 (0,0; 0,3)	27 0,0 (0,2) 0,0 (0,0; 0,8)
<i>Attackenrate Modellanalyse (Attacken/Monat)²⁾</i> geschätzter kleinster quadratischer Mittelwert (SE) 95%-KI	0,0 (0,0) 0,0 bis 0,1	0,0 (0,0) 0,0 bis 0,1	0,0 (0,0) 0,0 bis 0,1
Ratenverhältnis (vs. Placebo) 95%-KI p-Wert ³⁾	-	0,8 0,2 bis 4,1 0,819	0,4 0,0 bis 3,3 0,360

¹⁾ Ein Monat ist definiert als ein Zeitraum von 4 Wochen oder 28 Tagen.

²⁾ Ergebnisse vom Poisson-Regressionsmodell mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (kategorial), dem normalisierten Ausgangswert der Attackenrate (kontinuierlich) und dem logarithmierten Beobachtungszeitraum jeder Person in Tagen (offset Variable). Eine Pearson-Chi-Quadrat-Skalierung der Standardfehler ist eingesetzt, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittlere Schätzer sind kleinste quadratische Mittelwerte (LS Mean).

³⁾ Nicht adjustierte p-Werte werden aus dem Poisson-Modell abgeleitet.

⁴⁾ Adjustierte p-Werte sind adjustiert für mehrfaches Testen.

⁵⁾ Die Ergebnisse zur Anzahl der bestätigten HAE-Attacken, die zu einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase führten (Tag 0 bis Tag 182), sind identisch mit den Aufenthalten in Notaufnahmen. Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit HAE-Attacken haben in der Studie nicht stattgefunden.

Abkürzungen: HAE: Hereditary angioedema; ITT: Intention-to-treat; q2w: zweiwöchiges Behandlungsregime; q4w: vierwöchiges Behandlungsregime

In die Analyse des Endpunktes „mediane Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke“ gingen 40 Attacken im Placeboarm und 35 Attacken in den Lanadelumabarmen ein (siehe Tabelle 16). Angaben zu medianer Beobachtungsdauer und einzelnen Zensierungsgründen wurden nicht identifiziert. Der Anteil an Personen, der die Studie frühzeitig abgebrochen hat, war unter Placebo höher (siehe Tabelle 11).

Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke“ der HELP-Studie DX-2930-03 (ITT)

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke (Tag 0 bis Tag 182)			
Attacken, n (%)	40 (97,6)	20 (69,0)	15 (55,6)
Zensierungen, n (%)	1 (2,4)	9 (31,0)	12 (44,4)
Mediane Beobachtungszeit	k. A.	k. A.	k. A.
Mediane Zeit bis zur ersten Attacke (Tage) Median (95%-KI)	8 (6 bis 18)	28 (10 bis 101)	59 (28 bis n. b.)
HR ¹⁾ (95%-KI) ²⁾	-	0,4 (0,2 bis 0,7)	0,3 (0,1 bis 0,5)
p-Wert (vs. Placebo) ³⁾	-	< 0,001	< 0,001

¹⁾ Die HR und p-Werte stammen aus einem proportionalen Cox-Modell mit folgenden Kovariablen: Attackenrate der Aufnahmephase und Behandlungsgruppe.

²⁾ Der Wald-Test wird für die Konfidenzintervalle und p-Werte verwendet.

³⁾ Basiert auf einem Log-Rank-Test.

Abkürzungen: HAE: Hereditary angioedema; ITT: Intention-to-treat; k. A.: keine Angabe; n. b.: nicht berechnet; q2w: zweiwöchiges Behandlungsregime; q4w: vierwöchiges Behandlungsregime

Wie in Abbildung 3 gezeigt, liegt die mediane Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 bei 28 Tagen im Arm mit 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen. Im Arm mit 300 mg alle 2 Wochen dauert es 59 Tage und im Placeboarm 8 Tage bis zur ersten Attacke.

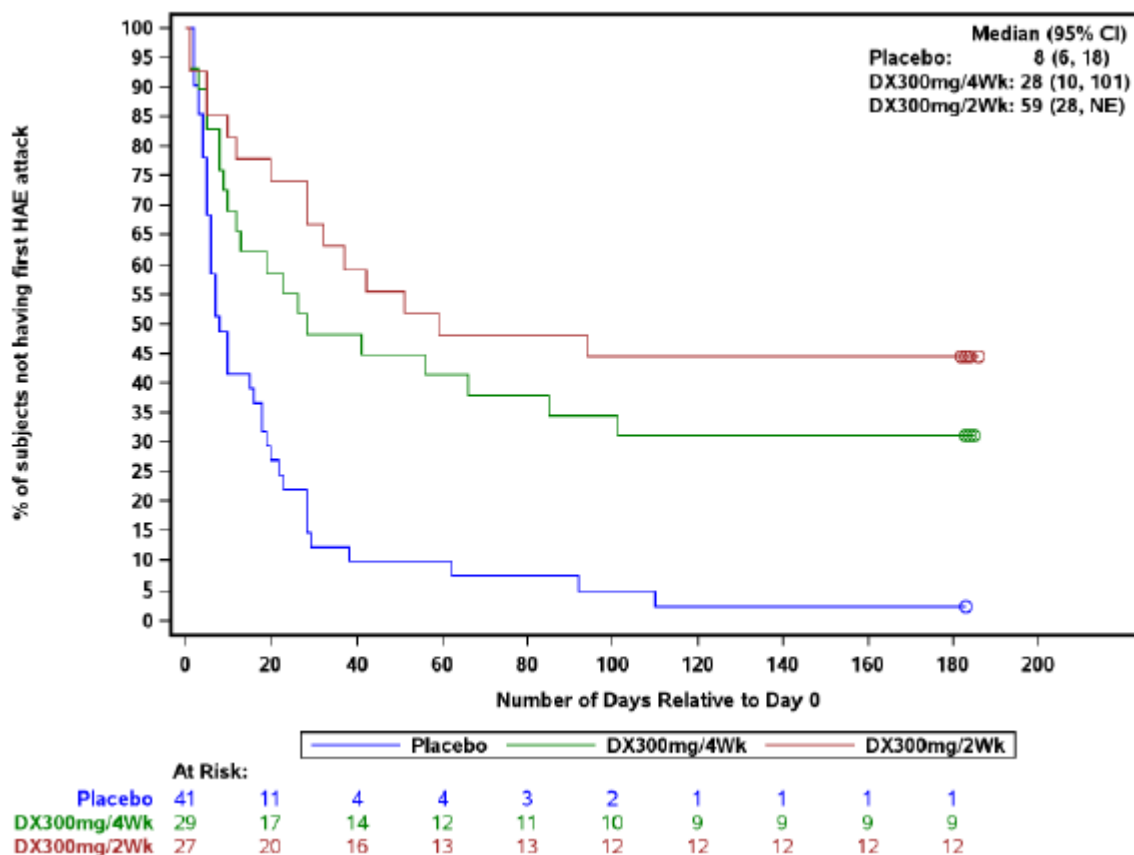


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der ITT-Population der HELP-Studie DX-2930-03 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 [12]

Allgemeiner Gesundheitszustand

Zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde in der HELP-Studie der EQ-5D verwendet. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands. Die Ergebnisse für die VAS werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand der HELP-Studie DX-2930-03 (ITT)

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
EQ-5D-VAS			
Tag 0			
n	41	28	27
Mittelwert (SD)	81,9 (15,7)	82,8 (12,7)	81,2 (12,3)
Median	85,0	82,5	80,0
Interquartilsbereich	20	13	15

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
<i>Tag 182</i>			
n	38	28	26
Mittelwert (SD)	84,2 (16,9)	82,5 (19,0)	83,2 (15,2)
Median	90	90,0	87,5
Interquartilsbereich	15	20	10
<i>Veränderung zwischen Tag 0 und Tag 182¹⁾</i>			
n	38	27	26
Mittelwert (SD)	2,1 (18,1)	-0,3 (20,0)	2,1 (13,8)
Median	0,5	0,0	2,5
Interquartilsbereich	15	15	15
<i>Veränderung von Tag 0 zu Tag 182²⁾</i> beobachtete mittlere Differenz vs. Placebo (ANOVA)	-	2,4	0,0
95%-KI		-9,1 bis 13,9	-11,6 bis 11,6
EQ-5D-VAS Responderanalyse (MCID = 7,5)			
<i>Nonresponder</i> n/N (%)	25/38 (65,8)	19/27 (70,4)	17/26 (65,4)
<i>Responder</i> n/N (%)	13/38 (34,2)	8/27 (29,6)	9/26 (34,6)
<i>Chi. Quadrat (vs. Placebo)²⁾</i> p-Wert	-	0,0 0,9	0,0 1,0
EQ-5D-VAS Responderanalyse (MCID = 10)			
<i>Nonresponder</i> n/N (%)	25/38 (65,8)	19/27 (70,4)	17/26 (65,4)
<i>Responder</i> n/N (%)	13/38 (34,2)	8/27 (29,6)	9/26 (34,6)
<i>Chi. Quadrat (vs. Placebo)²⁾</i> p-Wert	-	0,0 0,9	0,0 1,0

¹⁾ 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 9 Wochen nach Baseline erhoben worden sein. Stand dieser Wert nicht zur Verfügung, wurde die Veränderung zu Baseline nicht berechnet.

²⁾ Ergebnisse aus logistischen Regressionsmodellen und ANCOVA werden wegen der fehlenden Beschreibung der Modelle nicht dargestellt.

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQoL Group 5-Dimension Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; MCID: Minimal clinically important difference; q2w: zweiwöchiges Behandlungsregime; q4w: vierwöchiges Behandlungsregime; VAS: visuelle Analogskala

Subgruppenanalysen

Die a priori geplanten Subgruppenanalysen für den EQ-5D liegen im Herstellerdossier deskriptiv aufbereitet vor. Post hoc durchgeführte Interaktionstests für geplante Subgruppenanalysen des EQ-5D ergaben keine Belege für Effektmodifikationen.

2.6.4 Lebensqualität

Für diese Nutzenbewertung wurde in der Kategorie Lebensqualität der Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gemessen mit dem AE-QoL ausgewählt. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich durch eine Verringerung des AE-QoL.

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität der HELP-Studie DX-2930-03 (ITT)

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
AE-QoL gesamt			
<i>Tag 0</i>			
n	41	28	27
Mittelwert (SD)	42,8 (17,5)	47,5 (21,9)	43,8 (16,8)
Median	45,6	44,9	44,1
Interquartilsbereich	22,0	32,4	22,0
<i>Tag 182</i>			
n	38	28	26
Mittelwert (SD)	38,7 (19,7)	29,2 (22,7)	23,0 (20,8)
Median	36,0	28,7	16,2
Interquartilsbereich	28,0	32,4	33,8
<i>Veränderung zwischen Tag 0 und Tag 182¹⁾</i>			
n	38	27	26
Mittelwert (SD)	-3,8 (14,5)	-18,0 (21,5)	-20,9 (19,9)
Median	-2,2	-16,2	-24,3
Interquartilsbereich	14,7	39,7	27,9
<i>Veränderung von Tag 0 zu Tag 182²⁾</i> beobachtete mittlere Differenz vs. Placebo (ANOVA) 95%-KI	-	14,1 1,5 bis 26,7 ³⁾	17,1 4,3 bis 29,8 ³⁾
AE-QoL gesamt Responderanalyse (MCID = 6)			
<i>Nonresponder</i> n/N (%)	24/38 (63,2)	10/27 (37,0)	5/26 (19,2)
<i>Responder</i> n/N (%)	14/38 (36,8)	17/27 (63,0)	21/26 (80,8)
<i>Chi. Quadrat (vs. Placebo)²⁾</i> p-Wert	-	3,3 0,068	10,3 0,001
AE-QoL Funktion			
<i>Tag 0</i>			
n	41	28	27
Mittelwert (SD)	43,2 (24,8)	44,5 (24,4)	43,1 (24,1)
Median	43,8	50,0	50,0
Interquartilsbereich	37,5	15,6	33,3

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
<i>Tag 182</i>			
n	38	28	26
Mittelwert (SD)	38,2 (26,2)	19,0 (24,4)	7,7 (19,0)
Median	37,5	9,4	0
Interquartilsbereich	31,3	31,3	0
<i>Veränderung zwischen Tag 0 und Tag 182¹⁾</i>			
n	38	27	26
Mittelwert (SD)	-4,7 (23,3)	-24,3 (32,1)	-35,4 (24,8)
Median	-6,3	-31,3	-37,5
Interquartilsbereich	18,8	37,5	37,5
<i>Veränderung von Tag 0 zu Tag 182²⁾</i> beobachtete mittlere Differenz (ANOVA) 95%-KI	-	19,6 1,9 bis 37,3 ³⁾	30,7 12,8 bis 48,6 ³⁾
AE-QoL Fatigue/Stimmung			
<i>Tag 0</i>			
n	41	28	27
Mittelwert (SD)	40,4 (18,9)	45,2 (25,7)	40,0 (22,3)
Median	40,0	45,0	35,0
Interquartilsbereich	25,0	32,5	25,0
<i>Tag 182</i>			
n	38	28	26
Mittelwert (SD)	38,7 (22,5)	30,0 (27,6)	25,2 (27,3)
Median	37,5	30,0	15,0
Interquartilsbereich	30,0	52,5	45,0
<i>Veränderung zwischen Tag 0 und Tag 182¹⁾</i>			
n	38	27	26
Mittelwert (SD)	-1,1 (21,5)	-15,0 (22,6)	-15,4 (28,9)
Median	0	-15,0	-12,5
Interquartilsbereich	20,0	35,0	30,0
<i>Veränderung von Tag 0 zu Tag 182²⁾</i> beobachtete mittlere Differenz vs. Placebo (ANOVA) 95%-KI	-	14,0 -1,8 bis 29,7	14,3 -1,6 bis 30,3
AE-QoL Angst/Scham			
<i>Tag 0</i>			
n	41	28	27
Mittelwert (SD)	45,2 (22,0)	54,9 (28,0)	51,4 (20,5)
Median	50,0	58,3	54,2
Interquartilsbereich	33,3	45,8	29,2
<i>Tag 182</i>			
n	38	28	26
Mittelwert (SD)	38,9 (22,9)	37,2 (27,0)	34,0 (27,6)
Median	35,4	35,4	25,0
Interquartilsbereich	29,2	45,8	50,0

HELP-Studie	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
<i>Veränderung zwischen Tag 0 und Tag 182¹⁾</i>			
n	38	27	26
Mittelwert (SD)	-6,4 (16,4)	-17,3 (27,5)	-17,5 (29,1)
Median	-4,2	-12,5	-16,7
Interquartilsbereich	12,5	37,5	45,8
<i>Veränderung von Tag 0 zu Tag 182²⁾</i> beobachtete mittlere Differenz vs. Placebo (ANOVA)	-	10,9	11,1
95%-KI		-5,3 bis 27,2	-5,3 bis 27,6
AE-QoL Ernährung			
<i>Tag 0</i>			
n	41	28	27
Mittelwert (SD)	41,2 (28,4)	37,1 (33,2)	31,5 (21,5)
Median	37,5	37,5	37,5
Interquartilsbereich	37,5	56,3	37,5
<i>Tag 182</i>			
n	38	28	26
Mittelwert (SD)	39,5 (29,7)	23,7 (26,9)	15,4 (24,8)
Median	37,5	18,8	0
Interquartilsbereich	62,5	50,0	25,0
<i>Veränderung zwischen Tag 0 und Tag 182¹⁾</i>			
n	38	27	26
Mittelwert (SD)	-2,0 (18,5)	-13,0 (32,6)	-15,9 (20,5)
Median	0	-25,0	-18,8
Interquartilsbereich	25,0	50,0	37,5
<i>Veränderung von Tag 0 zu Tag 182²⁾</i> beobachtete mittlere Differenz (ANOVA)	-	11,0	13,9
95%-KI		-5,4 bis 27,4	-2,7 bis 30,5

¹⁾ 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 9 Wochen nach Baseline erhoben worden sein. Stand dieser Wert nicht zur Verfügung, wurde die Veränderung zu Baseline nicht berechnet.

²⁾ Ergebnisse aus logistischen Regressionsmodellen und ANCOVA werden wegen fehlender Beschreibung der Modelle nicht dargestellt.

³⁾ p-Wert unter 0,05

Abkürzungen: AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; MCID: Minimal clinically important difference; q2w: zweiwöchiges Behandlungsregime; q4w: vierwöchiges Behandlungsregime

Subgruppenanalysen

Die a priori geplanten Auswertungen der Subgruppen sind deskriptiv und zudem nicht zu jedem Subgruppenmerkmal im PRO-Studienbericht verfügbar.

Post hoc durchgeführte Interaktionstests für geplante Subgruppenanalysen des AE-QoL ergaben für die AE-QoL-Domänen im Arm mit Lanadelumab alle 2 Wochen einen Beleg für Effektmodifikationen durch die folgenden Merkmale:

- Anamnese laryngealer HAE-Attacken für den AE-QoL-Gesamtwert ($p = 0,009$), die Domäne „Funktion“ ($p = 0,049$) und die Domäne „Fatigue/Stimmung“ ($p = 0,021$)

- Geschlecht ($p = 0,037$) für die Domäne „Angst/Scham“ und
- Abstammung ($p = 0,005$) und BMI ($p = 0,038$) für die Domäne „Ernährung“.

Im Arm mit Lanadelumab alle 4 Wochen zeigten sich Belege für Effektmodifikationen durch die folgenden Merkmale:

- Anamnese laryngealer HAE-Attacken für den AE-QoL-Gesamtwert ($p = 0,024$) und die Domäne „Fatigue/Stimmung“ ($p = 0,01$) und
- Langzeitprophylaxe vor der Randomisierung ($p = 0,014$) für die Domäne „Angst/Scham“.

Aus den für das Herstellerdossier nachträglich ausgewerteten Subgruppenanalysen lässt sich erkennen, dass sich Konfidenzintervalle für die Effektschätzer aller genannten Subgruppen überlappen mit Ausnahme des Subgruppenmerkmals Abstammung ($p = 0,005$) für die Domäne „Ernährung“ im q2w-Studienarm. Da jedoch weniger als 10 Personen in einer Subgruppe enthalten waren, ist diese Auswertung nicht aussagekräftig.

2.6.5 Sicherheit

Für diese Nutzenbewertung wurde in der Kategorie Sicherheit der Endpunkt „Nebenwirkungen“ ausgewählt. Dabei unterscheiden sich die als Nebenwirkung gemeldeten HAE-Attacken in den folgenden Punkten von der Wirksamkeitsendpunktanalyse:

- Die Sicherheitsanalyse umfasst alle HAE-Nebenwirkungen, nicht nur die vom Studienpersonal bestätigten.
- Die Sicherheitsanalyse stellt alle HAE-Nebenwirkungen wie berichtet dar. Im Vergleich dazu wurde für die Wirksamkeitsanalyse ein Algorithmus verwendet, um einmalige Attacken zu definieren, die mindestens 24 Stunden auseinanderliegen müssen.
- Die Sicherheitsanalyse stellt den Zusammenhang mit dem Studienmedikament, den Schweregrad basierend auf der Einstufung der Nebenwirkungen und die Ernsthaftigkeit der Nebenwirkungen dar.

Alle eingeschlossenen Probandinnen und Probanden ($n = 97$) haben mindestens 80 Prozent der geplanten Studienbehandlung erhalten. Im Mittel lag die absolute Anzahl der Dosen bei 12 bis 13. Die vollständige Studienbehandlung ist 13 Dosen (26 Injektionen) Lanadelumab über 26 Wochen.

Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE (ohne HAE-Attacken) während der verblindeten Behandlungsphase der HELP-Studie DX-2930-03 (Sicherheitspopulation)

Menschen mit mindestens einem ...	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
UE, n (%)	31 (75,6)	25 (86,2)	26 (96,3)
schweren UE, (%)	4 (9,8)	4 (13,8)	2 (7,4)
Relatives Risiko (95%-KI) p-Wert	-	k. A. ¹⁾	k. A. ¹⁾

Menschen mit mindestens einem ...	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
SUE, n (%)	0	3 (10,3)	1 (3,7)
Relatives Risiko ²⁾ (95%-KI) p-Wert ³⁾	-	9,8 (0,5 bis 182,8) 0,067	4,5 (0,2 bis 106,6) 0,397
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	1 (2,4)	1 (3,4)	0
Relatives Risiko ⁴⁾ (95%-KI) p-Wert ³⁾	-	1,4 (0,1 bis 21,7) 1,000	0,5 (0,0 bis 11,8) 1,000
UE, das zum Tod führte, n (%)	0	0	0
UE von besonderem Interesse, n (%)	0	1 (3,4)	3 (11,1)
Relatives Risiko ²⁾ (95%-KI) p-Wert ³⁾	-	4,2 (0,2 bis 99,6) 0,414	10,5 (0,6 bis 195,5) 0,058

¹⁾ Für diesen Vergleich liegt kein Effektschätzer vor. A priori war keine vergleichende Statistik für schwere UE geplant. Im Modul 4 des Herstellerdossiers wurden die Kategorien moderate und schwere UE zusammengefasst.

²⁾ Post hoc für das Modul des Herstellerdossiers erneut berechnet. Primär geplante Analysen waren relative Risiken, Risikodifferenzen jeweils im Vergleich zu Placebo mit entsprechenden exakten 95%-KI für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und UE von besonderem Interesse. Beide Analysen wurden im Studienbericht als nicht durchgeführt (non-estimated) angegeben.

³⁾ Mit exaktem Test nach Fisher berechnet.

⁴⁾ Post hoc für das Modul des Herstellerdossiers berechnet.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; q4w: alle 4 Wochen; q2w: alle 2 Wochen; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse, die von mindestens 10 Prozent der Menschen mit jeglichen Lanadelumabdosierungen berichtet wurden, sind in Tabelle 20 durch PT und SOC dargestellt.

Tabelle 20: UE (ohne HAE-Attacken) mit Inzidenz mindestens 10 Prozent während der Behandlungsphase der HELP-Studie DX-2930-03 (Sicherheitspopulation)

MedDRA Systemorganklasse Preferred Term, n (%)	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
Augenerkrankungen	3 (7,3)	1 (3,4)	3 (11,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (26,8)	2 (6,9)	7 (25,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (34,1)	14 (48,3)	15 (55,6)
Schmerzen an der Injektionsstelle	12 (29,3)	9 (31,0)	14 (51,9)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (14,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (51,2)	14 (48,3)	17 (63,0)

MedDRA Systemorganklasse Preferred Term, n (%)	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
Virale Infektion der oberen Atemwege	11 (26,8)	7 (24,1)	10 (37,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (22,0)	3 (10,3)	4 (14,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (14,6)	3 (10,3)	6 (22,2)
Myalgie	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,1)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (34,1)	9 (31,0)	11 (40,7)
Kopfschmerz	8 (19,5)	5 (17,2)	9 (33,3)
Schwindelgefühl	0 (0,0)	3 (10,3)	1 (3,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (17,1)	4 (13,8)	3 (11,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	7 (17,1)	6 (20,7)	5 (18,5)
Ausschlag	2 (4,9)	3 (10,3)	0 (0,0)

Abkürzungen: HAE: Hereditary angioedema; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; q2w: zweiwöchiges Behandlungsregime; q4w: vierwöchiges Behandlungsregime; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 21 zeigt schwere UE für alle Teilnehmenden der HELP-Studie. Insgesamt war der Anteil der schweren UE in allen Behandlungsarmen ähnlich. 8 von 56 Erkrankten (14,3 Prozent) in den 2 Lanadelumabarmen hatten schwere UE in der Behandlungsphase; 4 von 41 Erkrankten (9,8 Prozent) hatten schwere UE im Placeboarm.

Tabelle 21: Schwere UE (ohne HAE-Attacken) während der Behandlungsphase der HELP-Studie DX-2930-03 (Sicherheitspopulation)

MedDRA Systemorganklasse Preferred Term, n (%)	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
Untersuchungen			
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0,0)	1 (3,4)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0,0)	1 (3,4)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen			
Bipolar-II-Störung	0 (0,0)	1 (3,4)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektion der Katheterstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)
Pyelonephritis	0 (0,0)	1 (3,4)	0 (0,0)
Zellulitis	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tonsillitis	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

MedDRA Systemorganklasse Preferred Term, n (%)	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
Erkrankungen des Nervensystems			
Radikulopathie der Halswirbel	0 (0,0)	1 (3,4)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Wadenbeinfraktur	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0 (0,0)	1 (3,4)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Schmerzen an der Injektionsstelle	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege			
Nephrolithiasis	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Abkürzungen: HAE: Hereditary angioedema; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; q2w: zweiwöchiges Behandlungsregime; q4w: vierwöchiges Behandlungsregime; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Während der Behandlungsphase hatten 4 von 56 mit Lanadelumab behandelte Personen (4,8 Prozent) und keine mit Placebo behandelte Person ein SUE. Im Arm mit 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen trat eine Infektion der Katheterstelle auf. Im Arm mit 300 mg Lanadelumab alle 4 Wochen traten eine Pyelonephritis, eine Meniskusverletzung und eine Bipolar-II-Störung auf,

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führen

Während der Behandlungsphase stellten 2 Personen die Studienbehandlung aufgrund von UE ein, die keine HAE-Attacke waren. Eine Person war mit Lanadelumab behandelt und hatte erhöhte ALT- und AST-Werte. Eine Person war mit Placebo behandelt und hatte Spannungskopfschmerzen und die Studientherapie wurde aufgrund einer nötigen Behandlung mit anderen Medikamenten abgebrochen.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen

In der HELP-Studie traten keine Todesfälle auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse für diese Studie wurden a priori definiert als Überempfindlichkeitsreaktionen und ungeordnete Koagulation (Hyperkoagulabilitätsereignisse und Blutungen).

Tabelle 22: UE von besonderem Interesse (ohne HAE-Attacken) während der Behandlungsphase der HELP-Studie DX-2930-03 (Sicherheitspopulation)

MedDRA Systemorganklasse Preferred Term, n (%)	Placebo n = 41	Lanadelumab	
		300 mg q4w n = 29	300 mg q2w n = 27
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)
Anämie mikrozytär	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	1 (3,4)	1 (3,7)
Erythem an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (3,4)	0 (0,0)
Reaktionen an der Injektionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)
Überempfindlichkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)

Abkürzungen: HAE: Hereditary angioedema; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; q2w: zweiwöchiges Behandlungsregime; q4w: vierwöchiges Behandlungsregime; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Nachbeobachtungsphase

3 Personen sind nicht in die HELP-Extensionsstudie übergegangen (siehe Tabelle 11). Folgende Sicherheitsereignisse wurden für diese Zeit berichtet: Es gab eine Person im Placeboarm, die 1 unerwünschtes Ereignis hatte. Berichtet wurde ein Fall von Sehnenentzündung (SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen). Diese wurde weder als schwer noch als schwerwiegend bewertet und führte nicht zum Abbruch der Studienmedikation. Die Sehnenentzündung gehört zudem nicht zur Gruppe der UE von besonderem Interesse.

Subgruppenanalysen

Die a priori geplanten Subgruppenanalysen für UE gesamt und schwere UE liegen im Herstellerdossier deskriptiv aufbereitet vor. Post hoc durchgeführte Interaktionstests für geplante Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte (jegliche UE, moderate bis schwere UE) ergaben keine Belege für Effektmodifikationen.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

In diesem Abschnitt werden die vom pU vorgelegten Unterlagen in ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität im Hinblick auf die Aussagekraft für das Ausmaß des Zusatznutzens bewertet.

Die Studien **DX-2930-02** und **DX-2930-04 (HELP Study Extension)** sind beide wegen der Dosierung von Lanadelumab, die nicht der Zulassung entspricht, und eine wegen der fehlenden Kontrollgruppe für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die hier folgende Diskussion bezieht sich auf die **HELP-Studie (DX-2930-03)**.

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Lanadelumab ist für die Behandlung von Menschen ab einem Alter von 12 Jahren mit routinemäßiger Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) zugelassen.

Die wesentlichen Einschlusskriterien der HELP-Studie waren

- Frauen und Männer, die zum Zeitpunkt des Screenings mindestens 12 Jahre alt sind
- eine dokumentierte Diagnose von HAE-Typ I oder II und
- mindestens eine bestätigte HAE-Attacke innerhalb von 4 Wochen in der Aufnahmephase.

In die HELP-Studie waren auch junge Menschen ab einem Alter von 12 Jahren eingeschlossen, insgesamt jedoch wenige ($n = 9$, jeweils 4, 3 und 2 in den einzelnen Behandlungsgruppen). Subgruppenanalysen weisen, bei sehr geringen Fallzahlen, jedoch nicht auf Unterschiede in der Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab im Vergleich zu Placebo bei jungen Menschen hin.

Ausgeschlossen waren Menschen, die eine Langzeitprophylaxe zur Prävention von HAE-Attacken 2 Wochen vor dem Einschluss in die Aufnahmephase verwenden mussten. Für die Bewertung der externen Validität der Studienergebnisse ist dieser Ausschlussgrund kritisch zu betrachten. Die Zulassung lautet „routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden HAE-Attacken“ bei gleichzeitigem Ausschluss von Menschen mit „Langzeitprophylaxe zur Prävention von HAE-Attacken“ aus der HELP-Studie. Alle Menschen, die für die Studie infrage kamen, aber eine Langzeitprophylaxe benötigten (etwa 60 Prozent), mussten in einer Auswaschphase die Langzeitprophylaxe absetzen. Bei Randomisierung in die Placebogruppe ist für diese Erkrankten eine Unterversorgung während der Teilnahme an der Studie nicht auszuschließen. Ob bei den übrigen 40 Prozent der Studienteilnehmenden bei Einschluss in die Studie entweder keine Indikation für eine Langzeitprophylaxe oder eine Kontraindikation für die bestehenden Therapiealternativen bestand, ist unbekannt.

Bemerkenswert ist, dass bei insgesamt wenigen Patientinnen und Patienten ($n = 97$) nur 27 die zugelassene und empfohlene Dosierung 300 mg alle 2 Wochen erhielten. Die europäischen Zentren stellen in nur 5 von 41 Zentren 23 der 97 randomisierten Patientinnen und Patienten.

3.2 Design und Methodik der HELP-Studie

In diesem Abschnitt werden die Studienqualität, die Validität der herangezogenen Endpunkte und die Evidenzstufe diskutiert.

Studienqualität

Für die Studie wird der wissenschaftliche Hintergrund und die Rationale für ihre Durchführung ausreichend erläutert (siehe Abschnitt 2.4). Die Zielsetzungen sind eindeutig formuliert. Statistische Hypothesen wurden formuliert und eine darauf basierende Fallzahlbestimmung angefertigt. Das Studiendesign ist im Studienbericht eindeutig abgebildet.

In der HELP-Studie gab es 2 Änderungen des Studienprotokolls, die auf diese Nutzenbewertung Einfluss haben können. Eine betrifft die Änderung des Kriteriums, dass Betroffene von einer Teilnahme ausschließt, die zuvor bereits mit Lanadelumab behandelt wurden. Es waren bereits Menschen in die Studie eingeschlossen, als das Protokoll geändert wurde. Die Rationale für diese Änderung konnte nicht identifiziert werden. Die zweite Änderung betrifft die Ereigniszeitanalyse zu den HAE-Attacken. Ursprünglich war eine Beobachtungszeit ab Tag 0 geplant, die später in einen Beginn ab Tag 14 geändert wurde. Die Rationale für die Änderung ist nicht nachvollziehbar. Für beide Änderungen ist unklar, ob ein Zusammenhang mit der vermuteten Wirksamkeit besteht. Zusätzlich und post hoc durchgeführte Analysen wurden in der Regel als solche gekennzeichnet. In die Studie wurden Teilnehmerinnen und Teilnehmer eingeschlossen wie geplant. Auch die Durchführung der Interventionen sowie die Erhebungen und Analysen erfolgten konsequent entsprechend der Vorgaben und Pläne im Studienprotokoll. Unklar ist, warum die Erhebung von PRO-Daten, aber keine Auswertung in der Nachbeobachtungszeit geplant war. Die Beschreibungen zur Art der Randomisierung, der verdeckten Zuteilung und Verblindung in der HELP-Studie sind stimmig. Die Merkmale der Behandlungsgruppen unterscheiden sich dennoch in einigen Ausgangswerten: Geschlecht, Abstammung, Alter bei Auftreten der Symptome, HAE-Typ, Kehlkopfattacken in der Anamnese, Anzahl der Attacken in den letzten 12 Monaten und Bedarf der Langzeitprophylaxe vor Beginn der Studie (siehe Tabelle 12). In geplanten Subgruppenanalysen der HELP-Studie zu Geschlecht, Abstammung, HAE-Typ, Kehlkopfattacken in der Anamnese und Art der Langzeitprophylaxe wurden keine Unterschiede im Vergleich zur gesamten Studienpopulation festgestellt. Einige dieser Analysen sind durch die geringe Anzahl von Erkrankten nur begrenzt aussagefähig. Zu Alter bei Auftreten der Symptome, Anzahl der Attacken in den letzten 12 Monaten und Bedarf der Langzeitprophylaxe vor Beginn der Studie liegen keine Untersuchungen vor. Bisher sind keine prognostischen Faktoren für den Verlauf der Erkrankung bekannt. Ob eine ausgewogene Verteilung bezüglich der Krankheitsschwere in den Armen gewährleistet ist, ist zu diskutieren. Für alle Gruppen kann hinsichtlich der Studienmedikation von einer vergleichbaren Behandlung ausgegangen werden. Es gab insgesamt wenige und in allen Armen der HELP-Studie Teilnehmende, die frühzeitig die Studie beendet haben. Bei den Auswertungen wurde dem ITT-Prinzip gefolgt. Die Auswahl der verwendeten statistischen Methoden erscheint mit den diskutierten Einschränkungen derer für die PRO-Daten geeignet. Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen. Insgesamt wird daher für die HELP-Studie von einem niedrigen Verzerrungsrisiko auf Studienebene ausgegangen.

Validität der herangezogenen Endpunkte

Detaillierte Diskussionen zur Validität der verwendeten Endpunkte finden sich in Abschnitt 2.5. Sowohl für die Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) als auch der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AE-QoL) fehlt die Festlegung eines primären statistischen Testverfahrens. In der Folge werden wechselnd Ergebnisse aus verschiedenen Analysen präsentiert, ohne jeweils die Rationale für die Auswahl anzugeben. Bei den Sicherheitsanalysen ist die Verwendung unterschiedlicher Populationen, je nachdem, ob bestätigte oder patientenberichtete HAE-Attacken die Gruppe definieren, auffällig, und die Bedeutung dieser Entscheidung unklar. Fraglich ist auch, warum Daten aus der Nachbeobachtungsphase für den allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und die Lebensqualität (AE-QoL) erfasst, aber nicht ausgewertet wurden.

Evidenzstufe

Die HELP-Studie ist als randomisierte klinische Studie der Evidenzstufe Ib zuzuordnen.

3.3 Wirksamkeit

Das primäre Ziel der HELP-Studie wurde gemäß den Zulassungsunterlagen erreicht. Der hierfür geplante Endpunkt „Anzahl der bestätigten HAE-Attacken“ wurde mit 4 ergänzenden Analysen für diese Nutzenbewertung herangezogen. Zusätzlich wurde der allgemeine Gesundheitszustand gemessen mit der VAS des EQ-5D berücksichtigt. Eine positive Veränderung vom Ausgangswert ist gleichbedeutend mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands.

Die monatlichen Attackenraten in der Behandlungsphase sowohl insgesamt (Placebo: 2,0; Lanadelumab alle 4 Wochen: 0,5 und Lanadelumab alle 2 Wochen: 0,3 Attacken pro Monat) als auch moderat bis schwer (Placebo: 1,2; Lanadelumab alle 4 Wochen: 0,3 und Lanadelumab alle 2 Wochen: 0,2 Attacken pro Monat) sind statistisch signifikant geringer in beiden Lanadelumabdosierungen im Vergleich zu Placebo. Die Inzidenz der Kehlkopfattacken und der Attacken, die zu einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase führten, waren insgesamt extrem niedrig und gleich über die Arme verteilt. Im Vergleich zu Placebo (8 Tage) ist die mediane Dauer bis zur ersten Attacke in beiden Lanadelumabarmen (Lanadelumab alle 4 Wochen: 28 und Lanadelumab alle 2 Wochen: 59 Tage) statistisch signifikant kürzer. Die Mittelwerte der VAS des EQ-5D verändern sich zwischen Tag 0 und 182 der Behandlungsphase in allen Studienarmen wenig. Jeweils etwa ein Drittel aller Behandlungsgruppen erreichen die Relevanzschwelle für minimale klinische Veränderungen (Responder). 3 Personen sind nicht in die HELP-Extensionsstudie übergegangen (siehe Tabelle 11). Deren Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand der Nachbeobachtungszeit wurden nicht dargestellt. Wegen der geringen Fallzahl ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Wirksamkeit dennoch nicht eingeschränkt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Sowohl die Häufigkeit insgesamt als auch die Häufigkeit moderater bis schwerer HAE-Attacken ist geringer unter Lanadelumab. Die mediane Dauer bis zu ersten Attacke ist in beiden Lanadelumabarmen länger im Vergleich zu Placebo. Die Einschränkung der fehlenden routinemäßigen Prophylaxe für einen Teil der Erkrankten im Placeboarm ist dabei zu berücksichtigen. Die Häufigkeit von Kehlkopfattacken und schwerwiegenden Verläufen mit Hospitalisierungsbedarf und auch der allgemeine Gesundheitszustand unterschieden sich im Vergleich mit Placebo nicht.

3.4 Lebensqualität

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der HELP-Studie das Instrument AE-QoL verwendet. Die Antworten für alle Fragen sind als 5-Punkte-Likert-Skala gestaltet, mit den Antwortmöglichkeiten 1 (nie), 2 (selten), 3 (gelegentlich), 4 (oft) und 5 (sehr oft). Es werden ein Gesamtwert und 4 Domänenwerte für Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung berechnet. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich durch eine Verringerung des AE-QoL.

Für den Gesamtwert wurden zwischen Tag 0 und Tag 182 in den Interventionsgruppen positive Veränderungen von 18 und 21 Punkten beobachtet. Im Kontrollarm lag die positive Veränderung bei einem Punktwert von 4. Der Anteil von Menschen, die den Schwellenwert für minimal klinisch relevante Verbesserung erleben, ist im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größer in der Lanadelumabgruppe, die alle 2 Wochen, die Dosis erhält. Numerisch sind konsistent größere Verbesserungen für beide Lanadelumabarme jeweils im Vergleich zu Placebo in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu beobachten. Interessant ist die Beobachtung in der Domäne „Fatigue/Stimmung“, die einen numerischen Vorteil der geringeren Dosierung alle 4 Wochen im Vergleich zu Placebo abbildet. 3 Personen sind nicht in die HELP-Extensionsstudie übergegangen (siehe Tabelle 11). Deren Ergebnisse zur Lebensqualität der Nachbeobachtungszeit wurden nicht dargestellt. Wegen der geringen Fallzahl ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Lebensqualität dadurch dennoch nicht eingeschränkt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Die Validität der Ergebnisse aus vergleichender Statistik ist wegen der undurchsichtigen Planung und Durchführung der Tests eingeschränkt. Der Fragebogen AE-QoL ist für Erwachsene entwickelt und validiert. Die geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen haben keine Hinweise auf Unterschiede bei jungen Menschen gegeben.

3.5 Sicherheit

Für diese Nutzenbewertung wurde in der Kategorie Sicherheit der Endpunkt „Nebenwirkungen“ ausgewählt. Dabei wurden die gemeldeten HAE-Attacken, die in der HELP-Studie als UE erfasst wurden, nicht mitgezählt. Menschen in den Lanadelumabgruppen berichteten deskriptiv häufiger jegliche unerwünschten Ereignisse. Interessant ist die Beobachtung, dass schwere UE, SUE und Studienabbruch wegen UE numerisch häufiger in der Gruppe mit der geringeren Lanadelumabdosierung alle 4 Wochen im Vergleich zu Placebo gemeldet wurden. Zu den Sicherheitsbedenken für Lanadelumab gehören hauptsächlich Schmerzen an der Injektionsstelle, virale Infektion der oberen Atemwege und Kopfschmerz. Schwere UE werden in allen Studienarmen berichtet, ohne dass eine konsistente Tendenz zwischen Placebo und Lanadelumab zu beobachten ist. Schwerwiegende UE sind insgesamt selten ($n = 4$) und nur in den Lanadelumabgruppen berichtet. Zum Abbruch der Studienmedikation aus Sicherheitsgründen kam es je einmal unter Placebo und Lanadelumab. 4 Personen aus den Interventionsarmen berichteten UE von besonderem Interesse. In der HELP-Studie gab es keine Todesfälle.

Da Lanadelumab für die routinemäßige Langzeitprophylaxe bestimmt ist, sind langfristige Sicherheitsdaten zur Bewertung notwendig. Nach Abschluss der Behandlung über 6 Monate in der HELP-Studie sind keine placebokontrollierten Daten aus dem Studienprogramm des pU verfügbar. In die laufende Studie **DX-2930-04 (HELP Study Extension)** sind zur Verlängerung der

Behandlung mit Lanadelumab je 25 Menschen aus den Interventionsarmen nach Abschluss der **HELP-Studie** übergegangen. Die eingeschlossenen Personen erhielten eine einzige Open-Label-Dosis von 300 mg Lanadelumab. Danach erhalten die Probandinnen und Probanden bis zu ihrer ersten gemeldeten HAE-Attacke keine zusätzlichen Dosen. Ab der ersten Attacke erhalten sie alle 2 Wochen 300 mg Lanadelumab. Die Ergebnisse dieser Studie sind wegen der fehlenden Kontrollgruppe und der Dosierung von Lanadelumab, die nicht der Zulassung entspricht, für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Nebenwirkungen werden häufiger von Menschen berichtet, die Lanadelumab bekommen haben. Die Intensität ist überwiegend mild bis moderat. Sowohl schwere und schwerwiegende UE als auch Therapieabbrüche und UE von besonderem Interesse traten in der HELP-Studie vereinzelt, aber überwiegend in den Interventionsarmen auf. Die Bewertung der Sicherheit bleibt derzeit nur auf einen kurzen Zeitraum begrenzt, nur im Vergleich zu Placebo und für wenige Menschen möglich.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Lanadelumab soll von Ärztinnen und Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE) verfügen.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Lanadelumab ist zugelassen für die Behandlung von Menschen ab einem Alter von 12 Jahren mit routinemäßiger Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE). Die Nutzenbewertung von Lanadelumab basiert auf der zulassungsbegründenden Studie HELP (DX-2930-03). Es handelt sich bei der Studie um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab in der Prophylaxe akuter Attacken bei Menschen mit Typ I und Typ II hereditärem Angioödem (HAE).

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Lanadelumab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie HELP (DX-2930-03)

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Mortalität		
Todesfälle		-
Morbidität		
HAE-Attacken		
Anzahl HAE-Attacken (pro Monat)	Lanadelumab 300 mg q2w: 0,3 Lanadelumab 300 mg q4w: 0,5 Placebo: 2,0	↑↑
Anzahl moderater bis schwerer HAE-Attacken (pro Monat)	Lanadelumab 300 mg q2w: 0,2 Lanadelumab 300 mg q4w: 0,3 Placebo: 1,2	↑↑
Anzahl Kehlkopfattacken (pro Monat)	Lanadelumab 300 mg q2w: 0,0 Lanadelumab 300 mg q4w: 0,0 Placebo: 0,1	↔
Anzahl Attacken mit Hospitalisierung oder Notaufnahme (pro Monat)	Lanadelumab 300 mg q2w: 0,0 Lanadelumab 300 mg q4w: 0,0 Placebo: 0,0	↔
Mediane Zeit bis zur ersten Attacke (Tage)	Lanadelumab 300 mg q2w: 59 Lanadelumab 300 mg q4w: 28 Placebo: 8	↑↑
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		
Veränderung zwischen Tag 0 und Tag 182	Lanadelumab 300 mg q2w: 2,1 Lanadelumab 300 mg q4w: -0,3 Placebo: 2,1	↔
MCID = 10 erreicht, n/N (%)	Lanadelumab 300 mg q2w: 9/26 Lanadelumab 300 mg q4w: 8/27 Placebo: 13/38	↔

Endpunkt	Ergebnis	Effekt
Lebensqualität		
AE-QoL gesamt Veränderung zwischen Tag 0 und Tag 182 MCID = 6 erreicht, n/N (%)	Lanadelumab 300 mg q2w: -20,9 Lanadelumab 300 mg q4w: -18,0 Placebo: -3,8 Lanadelumab 300 mg q2w: 21/26 Lanadelumab 300 mg q4w: 17/27 Placebo: 14/38	↑ ↑ ¹⁾
AE-QoL Funktion Veränderung zwischen Tag 0 und Tag 182	Lanadelumab 300 mg q2w: -35,4 Lanadelumab 300 mg q4w: -24,3 Placebo: -4,7	↑
AE-QoL Fatigue/Stimmung Veränderung zwischen Tag 0 und Tag 182	Lanadelumab 300 mg q2w: -15,4 Lanadelumab 300 mg q4w: -15,0 Placebo: -1,1	↔
AE-QoL Angst/Scham Veränderung zwischen Tag 0 und Tag 182	Lanadelumab 300 mg q2w: -17,5 Lanadelumab 300 mg q4w: -17,3 Placebo: -6,4	↔
AE-QoL Ernährung Veränderung zwischen Tag 0 und Tag 182	Lanadelumab 300 mg q2w: -15,9 Lanadelumab 300 mg q4w: -13,0 Placebo: -2,0	↔
Sicherheit		
UE gesamt, n (%)	Lanadelumab 300 mg q2w: 26 (96,3) Lanadelumab 300 mg q4w: 25 (86,2) Placebo: 31 (75,6)	n. b.
Schwere UE, n (%)	Lanadelumab 300 mg q2w: 2 (7,4) Lanadelumab 300 mg q4w: 4 (13,8) Placebo: 4 (9,8)	n. b.
SUE, n (%)	Lanadelumab 300 mg q2w: 1 (3,7) Lanadelumab 300 mg q4w: 3 (10,3) Placebo: 0	↔
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, n (%)	Lanadelumab 300 mg q2w: 0 Lanadelumab 300 mg q4w: 1 (3,4) Placebo: 1 (2,4)	↔
UE von besonderem Interesse, n (%)	Lanadelumab 300 mg q2w: 3 (11,1) Lanadelumab 300 mg q4w: 1 (3,4) Placebo: 0	↔

¹⁾ Lanadelumab 300 mg alle 2 Wochen versus Placebo

Abkürzungen: AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-VAS: European Quality of Life-5 Dimensions Visuelle Analogskala; HAE: Hereditary angioedema; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmenden; q2w: alle 2 Wochen; q4w: alle 4 Wochen; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse

Referenzen

1. **Aygoren-Pursun E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M.** Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):73.
2. **Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al.** Leitlinie: Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. *Allergo Journal International* 2019;28(1):16-29.
3. **Bouillet PL.** Angioödem, hereditäres; orphanet; Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs [online]. In: Orpha.net. August 2011. Paris: Institut national de la santé et de la recherche médicale. [Zugriff: 26.02.2019]. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=12136.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Takhzyro: European public assessment report EMEA/H/C/004806/0000 [online]. 18.10.2018. London (GBR): EMA. [Zugriff: 08.02.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/takhzyro-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. **Herold G.** Angioödem (AE). In: Herold G (Ed). *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln: Herold; 2018. S. 579-580.
6. **Moxie.** Produktinformationen: Angioedema Quality of Life Instrument (AE-QoL) [online]. August 2017. Berlin (GER): Moxie. [Zugriff: 21.03.2019]. URL: <http://moxie-gmbh.de/medizinische-produkte/4/angioedema-quality-of-life-instrument-ae-qol>.
7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lanadelumab for the long-term prevention of angioedema attacks in hereditary angioedema types I and II: final scope updated; appendix B [online]. 10.2018. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 01.03.2019]. (Single Technology Appraisal; Band 1268). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10333/documents/final-scope-2>.
8. **National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).** Division of microbiology and infectious diseases (DMID): Adult toxicity table; November 2007; draft [online]. Bethesda (USA): NIAID. [Zugriff: 21.03.2019]. URL: <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/dmidadulttox.pdf>.
9. **National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).** Division of microbiology and infectious diseases (DMID): Pediatric toxicity tables; November 2007; draft [online]. Bethesda (USA): NIAID. [Zugriff: 21.03.2019]. URL: <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/dmidpedtox.pdf>.
10. **Pickard AS, Neary MP, Cella D.** Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70.
11. **Shire.** 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): study DX-2930-03; clinical study report [unveröffentlicht]. 14.09.2017.

12. **Shire Deutschland (Takeda).** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Lanadelumab (Takhzyro) wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet; Modul 4A; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 01.02.2019.
13. **Shire Deutschland (Takeda).** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Lanadelumab (Takhzyro); Modul 2; Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete [unveröffentlicht]. 01.02.2019.
14. **Shire Pharmaceuticals Ireland Limited.** Takhzyro 300 mg Injektionslösung [online]. 11.2018. Berlin. [Zugriff: 08.02.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Takhzyro: application number 761090Orig1s000; multi-discipline review [online]. 22.08.2018. Silver Spring (USA): FDA. [Zugriff: 26.02.2019]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761090Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
16. **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):1289-1298.
17. **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):1203-1209.