

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lanadelumab (Takhzyro[®])

Takeda GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis.....	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	20
4.2 Methodik	44
4.2.1 Fragestellung	44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	47
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	49
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	50
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	50
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	52
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	54
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	55
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	59
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	59
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	60
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	73
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	75
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	76
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	81
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	84
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	84
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	86
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	88
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	89
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	92
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	100
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	101
4.3.1.3.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT.....	102
4.3.1.3.2 Morbidität – RCT	107
4.3.1.3.2.1 Anzahl von HAE-Attacken.....	109
4.3.1.3.2.2 Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken – RCT	121

4.3.1.3.2.3	Reduktion von HAE-Attacken – RCT.....	127
4.3.1.3.2.4	HAE-Attackenfreiheit – RCT.....	131
4.3.1.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	134
4.3.1.3.3.1	AE-QoL - Mittelwertdifferenzen.....	136
4.3.1.3.3.2	AE-QoL – Responderanalysen – RCT.....	143
4.3.1.3.4	Nebenwirkungen – RCT.....	148
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT.....	178
	Mortalität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation.....	199
	Morbidität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation.....	199
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation.....	205
	Nebenwirkungen: Belege bezüglich einer Effektmodifikation.....	218
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	222
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	223
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	223
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	224
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	224
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	227
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	229
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	229
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche.....	230
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	230
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	231
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	231
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	233
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	233
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	234
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	235
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	235
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	237
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	239
4.3.2.2.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	240
4.3.2.2.1.5	Resultierender Studienpool: Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	241
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	242
4.3.2.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	242
4.3.2.2.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	281
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	282
4.3.2.2.3.1	Anzahl an HAE-Attacken – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	283
4.3.2.2.3.2	Reduktion von HAE-Attacken – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	297
4.3.2.2.3.3	HAE-Attackenfreiheit – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	300

4.3.2.2.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit AE-QoL– nicht randomisierte vergleichende Studien	306
4.3.2.2.3.5	Unerwünschte Ereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	311
4.3.2.2.3.6	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	321
	Mortalität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation	327
	Morbidität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation	327
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation.....	329
	Nebenwirkungen: Belege bezüglich einer Effektmodifikation.....	330
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	333
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	334
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	334
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	334
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	335
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	335
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	336
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	336
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	337
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	337
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	340
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	357
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	358
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	358
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	358
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	359
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	360
4.6	Referenzliste	362
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	370
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	390
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	397
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	403
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	561
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	586

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien relevanter Studien für die Bestimmung des Zusatznutzens.	20
Tabelle 4-2: Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten - PATCH-Studie	25
Tabelle 4-3: Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten - PATCH Sensitivitätsanalyse.....	25
Tabelle 4-4: Im SAP geplante und auswertbare Endpunkte in der PATCH-Studie.....	27
Tabelle 4-5: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – medizinischer Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 4-6: Domänen und Items des AE-QoL.....	69
Tabelle 4-7: Potenzielle Effektmodifikatoren (Confounder) in der HAE-Prophylaxe.....	78
Tabelle 4-8: Triggerfaktoren von HAE-Attacken	79
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-13: Resultierender Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsgeschichte) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität.....	104
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-23: Operationalisierung der Anzahl von HAE-Attacken.....	109
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl von HAE-Attacken in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Anzahl an Patienten-berichteten HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase unter Verwendung einer Tipping-Point-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine akute Therapie erfordern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-29: Akuttherapie während der Behandlungsphase	116
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Anzahl an moderaten bis schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken.....	121
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-37: Operationalisierung der Reduktion von HAE-Attacken	127
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Reduktion von HAE-Attacken in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Reduktion von HAE-Attacken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-40: Operationalisierung der HAE-Attackenfreiheit.....	131
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HAE-Attackenfreiheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131

Tabelle 4-42: Ergebnisse für das Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE- Angriffsfreiheit während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-43: Operationalisierung des AE-QoL - Mittelwertdifferenzen.....	136
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AE-QoL - Mittelwertdifferenzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-45: Ergebnisse für AE-QoL - Mittelwertdifferenzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-46: Operationalisierung des AE-QoL - Responderanalysen	143
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für AE-QoL – Responderanalysen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-48: Ergebnisse für AE-QoL - Responderanalyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID=6).....	144
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Nebenwirkungen	151
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-51: Übersicht über UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ausgenommen HAE-Angriffen-bezogene Ereignisse).....	153
Tabelle 4-52: Detaildarstellung der häufigsten (5 %) UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ausgenommen sind HAE-Angriffen-bezogene Ereignisse).....	155
Tabelle 4-53: Detaildarstellung schwere UE nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE- Angriffen-bezogene Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-54: Detaildarstellung SUE nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE- Angriffen-bezogene Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-55: Detaildarstellung UE, die zum Abbruch führen nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Angriffen-bezogene Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-56: Detaildarstellung von UE von besonderem Interesse nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Angriffen-bezogene Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-57 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	180
Tabelle 4-58: p-Werte der Interaktionstests für alle Morbiditäts-Endpunkte – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo.....	184
Tabelle 4-59: p-Werte der Interaktionstests für alle Morbiditäts-Endpunkte – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo.....	186
Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests des AE-QoL – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo	188
Tabelle 4-61: p-Werte der Interaktionstests des AE-QoL – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo	190

Tabelle 4-62: p-Werte der Interaktionstests Nebenwirkungen – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo.....	191
Tabelle 4-63: p-Werte der Interaktionstests Nebenwirkungen – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo.....	195
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahmehaufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	201
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	202
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	204
Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-70: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	207
Tabelle 4-71: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Fatigue/Stimmung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	208
Tabelle 4-72: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Angst/Scham) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Responderanalyse (Score: Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Gesamt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Fatigue/Stimmung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Angst/Scham) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Responderanalyse (Score: Angst/Scham) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für das UE „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	219
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für das UE „Schmerzen an der Injektionsstelle“ (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für das UE „virale Infektion der oberen Atemwege“ (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Tabelle 4-83: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – RCT für indirekte Vergleiche.....	223
Tabelle 4-84: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche.....	225
Tabelle 4-85: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden – RCT für indirekte Vergleiche.....	226
Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	231
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	231
Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	232
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	232
Tabelle 4-90: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	232
Tabelle 4-91: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – nicht randomisierte vergleichende Untersuchungen	234
Tabelle 4-92: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien	236
Tabelle 4-93: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	240

Tabelle 4-94: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien	241
Tabelle 4-95: Resultierender Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien	242
Tabelle 4-96: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Tabelle 4-97: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	247
Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	248
Tabelle 4-99: Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie als potenzielle Datengrundlage für PATCH	250
Tabelle 4-100: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden – weitere Untersuchungen.....	251
Tabelle 4-101: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen	254
Tabelle 4-102: Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten - PATCH-Studie.	263
Tabelle 4-103: Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten - PATCH Sensitivitätsanalyse.....	264
Tabelle 4-104: Beobachtungsdauer in den Behandlungsgruppen - PATCH	265
Tabelle 4-105: Im SAP geplante und auswertbare Endpunkte in der PATCH-Studie	266
Tabelle 4-106: Verteilung der Teilnehmer über die Lanadelumab Propensity Score Kategorien.....	270
Tabelle 4-107: Verteilung der Confounder vor und nach Gewichtung mittels Propensity Score.....	271
Tabelle 4-108: Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten – Prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020)	275
Tabelle 4-109: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – HELP (DX-2903-03) <i>Post-hoc</i> Auswertung.....	277
Tabelle 4-110: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika) – HELP (DX-2903-03) <i>Post-hoc</i> Auswertung.....	278
Tabelle 4-111: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	281
Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	282
Tabelle 4-113: Operationalisierung von Anzahl an HAE-Attacken	283
Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte für Anzahl an HAE-Attacken – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	285
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH.....	287

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erforderten, während der Behandlungsphase aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH.....	288
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte laryngeale HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH.....	289
Tabelle 4-118: Ergebnisse für die Anzahl bestätigter HAE-Attacken im intraindividuellen Vergleich unter C1-INH-Vortherapie vs. Behandlungsphase aus nicht randomisierten vergleichenden Studien - Hahn et al., 2020	290
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken während der Behandlungsphase mit Lanadelumab im intraindividuellen Vergleich zur C1-INH-Vortherapie aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HELP <i>post-hoc</i>	292
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Patienten-berichtete HAE-Attacken während der Behandlungsphase mit Lanadelumab im intraindividuellen Vergleich zur C1-INH-Vortherapie aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HELP <i>post-hoc</i>	295
Tabelle 4-121: Operationalisierung von Reduktion von HAE-Attacken.....	297
Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte für Reduktion von HAE-Attacken – nicht randomisierte vergleichende Studien	297
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Reduktion von HAE-Attacken aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	298
Tabelle 4-124: Operationalisierung von HAE-Attackenfreiheit.....	300
Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für HAE-Attackenfreiheit – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	300
Tabelle 4-126: Ergebnisse für HAE-Attackenfreiheit aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	301
Tabelle 4-127: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Nutzendimension Morbidität.....	303
Tabelle 4-128: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit AE-QoL.....	306
Tabelle 4-129: Verzerrungsaspekte für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit AE-QoL – nicht randomisierte vergleichende Studien	307
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit AE-QoL aus nicht randomisierten vergleichenden Studien - Hahn et al., 2020	307
Tabelle 4-131: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Gesundheitsbezogene Lebensqualität	309
Tabelle 4-132: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....	311
Tabelle 4-133: Verzerrungsaspekte für Unerwünschte Ereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	312
Tabelle 4-134: Übersicht über unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und UE, die zum Studienabbruch führten, aus nicht	

randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ausgenommen HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) - PATCH	313
Tabelle 4-135: Detaildarstellung der häufigsten UE nach SOC und PT aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH ..	314
Tabelle 4-136: Deskriptive Darstellung SUE nach SOC und PT aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH.....	317
Tabelle 4-137: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Nebenwirkungen	320
Tabelle 4-138: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	322
Tabelle 4-139: p-Werte der Interaktionstests für die PATCH-Studie	325
Tabelle 4-140: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH	327
Tabelle 4-141: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erforderten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH ..	328
Tabelle 4-142: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für Unerwünschte Ereignisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH.....	330
Tabelle 4-143: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für das UE „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH.....	331
Tabelle 4-144: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für das UE „Virale Infektionen der oberen Atemwege (PT)“ aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH.....	332
Tabelle 4-145: Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	333
Tabelle 4-146: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	335
Tabelle 4-147: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	335
Tabelle 4-148: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Nutzendimension Morbidität.....	344
Tabelle 4-149: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL).....	349
Tabelle 4-150: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Nebenwirkungen	352
Tabelle 4-151: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	357
Tabelle 4-152: Suchstrategie Cochrane - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	371
Tabelle 4-153: Suchstrategie Medline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	372
Tabelle 4-154: Suchstrategie Embase – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	374
Tabelle 4-155: Suchstrategie Cochrane – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.	375
Tabelle 4-156: Suchstrategie Medline – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ..	376
Tabelle 4-157: Suchstrategie Embase – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ...	378

Tabelle 4-158: Suchstrategie Cochrane – Nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	379
Tabelle 4-159: Suchstrategie Medline – Nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	380
Tabelle 4-160: Suchstrategie Embase – Nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	381
Tabelle 4-161: Suchstrategie Cochrane – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	382
Tabelle 4-162: Suchstrategie Medline – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	383
Tabelle 4-163: Suchstrategie Embase – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	384
Tabelle 4-164: Suchstrategie Cochrane – Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	385
Tabelle 4-165: Suchstrategie Medline – Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	386
Tabelle 4-166: Suchstrategie Embase – Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	388
Tabelle 4-167: Suchstrategie clinicaltrials.gov - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	390
Tabelle 4-168: Suchstrategie EU Clinical Trials Register - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	391
Tabelle 4-169: Suchstrategie WHO ICTRP - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	391
Tabelle 4-170: Suchstrategie clinicaltrials.gov – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	392
Tabelle 4-171: Suchstrategie EU Clinical Trials Register – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	392
Tabelle 4-172: Suchstrategie WHO ICTRP – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	393
Tabelle 4-173: Suchstrategie clinicaltrials.gov – nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	394
Tabelle 4-174: Suchstrategie EU Clinical Trial Register – nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	394
Tabelle 4-175: Suchstrategie WHO ICTRP – nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	394
Tabelle 4-176: Suchstrategie clinicaltrials.gov – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	395
Tabelle 4-177: Suchstrategie EU Clinical Trials Register – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	395
Tabelle 4-178: Suchstrategie clinicaltrials.gov – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	396

Tabelle 4-179: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	397
Tabelle 4-180: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	398
Tabelle 4-181: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen – nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	398
Tabelle 4-182: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	399
Tabelle 4-183: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	399
Tabelle 4-184: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	403
Tabelle 4-185: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	410
Tabelle 4-186: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	479
Tabelle 4-187: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	486
Tabelle 4-188: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	492
Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für HELP-Studie.....	562
Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die PATCH-Studie.....	574
Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020)	580
Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die HELP-Studie	587
Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die <i>post-hoc</i> Auswertung der HELP-Studie	595
Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die PATCH-Studie	599
Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020).....	604

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Abbildung 4-2: Studiendesign der HELP-Studie Quelle: Studienprotokoll der HELP-Studie (6)	100
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve der ITT-Population für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0.....	123
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve der ITT-Population für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70.....	125
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	228
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Lanadelumab.....	252
Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	253
Abbildung 4-9: Patientenfluss in der CHANGE 3 Studie.....	255
Abbildung 4-10: Studiendesign der HELP-Studie	258
Abbildung 4-11: Studiendesign der HELP-OLE.....	260
Abbildung 4-12: Verteilung des Propensity Scores.....	270
Abbildung 4-13: Monatliche Attackenrate im intraindividuellen Behandlungsverlauf unter On-demand-Therapie, C1-INH-Prophylaxe und Lanadelumab-Prophylaxe	291
Abbildung 4-14: Monatliche Rate moderater und schwerer Attacken im intraindividuellen Behandlungsverlauf unter On-demand-Therapie, C1-INH-Prophylaxe und Lanadelumab-Prophylaxe	291
Abbildung 4-15: Patientenfluss der HELP-Studie im Flow-Chart gemäß CONSORT.....	573
Abbildung 4-16: Patientenfluss in der PATCH Studie	579
Abbildung 4-17: Patientenfluss in der prospektiven Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020)	585

Abkürzungsverzeichnis

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

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

Abkürzung	Bedeutung
PATCH	PATient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro® vs. Cinryze® based on CHANGE and HELP studies
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patient Reported Outcome
PS	Propensity Score
PT	Preferred Terms
q2wks	alle zwei Wochen
q4wks	alle vier Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risk Difference (Risikodifferenz)
RR	Risk Ratio (relatives Risiko)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SF	Short-Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
u. a.	unter anderem
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WAO	World Allergy Organization

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.2.4)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.3.2.3)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das vorliegende Dossier umfasst die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lanadelumab (Takhzyro®) für Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einem C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) zur HAE-Langzeitprophylaxe.

Relevante Studien und Untersuchungen für die Nutzenbewertung müssen demzufolge die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen:

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien relevanter Studien für die Bestimmung des Zusatznutzens

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Patienten (ab 12 Jahren) mit wiederkehrenden HAE-Attacken (für die eine routinemäßige Prophylaxe indiziert ist)	Abweichende Studienpopulation	Gemäß Lanadelumab Fachinformation (1)
2	Intervention	Behandlung mit Lanadelumab in zulassungskonformer Anwendung	Andere Intervention	Zu bewertendes Arzneimittel Anwendung gemäß Fachinformation (1)
3	Vergleichstherapie	HAE-Langzeitprophylaxe mit C1-INH in zulassungskonformer Anwendung	Abweichende Vergleichstherapie	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA (2) Anwendung gemäß Fachinformation [(3) oder (4)]
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Andere Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen analog den Anforderungen des G-BA zur Nutzenbewertung gemäß § 5 Abs. 2 VerfO
5	Studientyp	Prospektive, vergleichende interventionelle klinische Studien	Retrospektive Studien, Nicht-interventionelle Studien, Case Reports, Tierstudien, PK-Studien	Einschluss aller prospektiver vergleichender klinischer Evidenz mit interventioneller Studiendurchführung

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
6	Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen
7	Publikationstyp ^a	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur vergleichenden Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. ClinicalTrials.gov) können im Rahmen der Studienregistersuche ebenfalls berücksichtigt werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Datenquellen

Für Lanadelumab wurde am 09. Oktober 2015 für das Therapiegebiet HAE der Status eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (OD, Orphan Drug) durch die Europäische Kommission vergeben. Der OD-Status wurde am 26. Oktober 2018 durch das COMP bestätigt (5).

Die Zulassung von Lanadelumab als OD erfolgte basierend auf den Daten der randomisierten, klinischen Phase-III-Zulassungsstudie (HELP-Studie) (6, 7). Aus diesem Grund wird für die Neubewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Lanadelumab neben den vorgelegten Daten, die einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreiben, auch die Zulassungsstudie HELP als relevante Datenquelle erachtet und im Folgenden in die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einbezogen. Bei der HELP-Studie handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe Ib (Randomisierte kontrollierte Studien) (8). Die Methodik der Studie entspricht den internationalen Standards der Good Clinical Practice; das Verzerrungspotential der HELP-Studie wird als niedrig bewertet.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber einer HAE-Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH erfolgt primär auf Basis der zum Zwecke der Nutzenbewertung durchgeführten nicht-randomisierten vergleichenden Studie PATCH („PATient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro® vs. Cinryze® based on CHANGE and HELP studies“). Die PATCH Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab mit der von C1-INH unter Adjustierung für die zuvor identifizierten Confounder, basierend auf unabhängig voneinander erhobenen patientenindividuellen Daten aus Takeda-gesponsorten klinischen Studien. Durch die Adjustierung nach Confoundern wurde eine Gegenüberstellung

der Therapieeffekte zur Wirksamkeit und Sicherheit unter Gewährleistung einer strukturellen Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen erreicht, für vergleichbar definierte patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet und über einen einheitlichen Beobachtungszeitraum von 182 Tagen. Die Planung und Durchführung der PATCH-Studie erfolgte unter Berücksichtigung der vom IQWiG veröffentlichten methodischen Anforderungen für die Generierung neuer Evidenz zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [IQWiG Rapid Report A19-43 „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (9)], auch wenn im vorliegenden Dossier die Datengrundlage klinische Studien bilden und nicht versorgungsnaher Daten.

Bei der PATCH-Studie handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe III (Retrospektiv vergleichende Studien) (8, 10). Mit der PATCH-Studie wurde neue klinische Evidenz generiert, auf Basis der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Studie HELP sowie der einarmigen, offenen HELP-Extensionsstudie einerseits für Lanadelumab, und auf Basis der einarmigen, offenen CHANGE-3 Extensionsstudie für C1-INH andererseits. Vor dem Hintergrund, dass der PATCH Studie teilweise unverblindeten Studien zugrunde liegen, ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen.

Darüber hinaus werden zwei Prä-Post-Untersuchungen als weitere nicht-randomisierte vergleichende Studien vorgelegt:

Die prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al. 2020) beschreibt die Wirksamkeit der Umstellung auf eine Lanadelumab-Behandlung bei Patienten mit oder ohne vorherige C1-INH-Prophylaxe (Vorher-Nachher-Vergleich). Es handelt sich um eine Studie der Evidenzstufe IIa (Prospektive vergleichende Kohortenstudien) (8, 10). Für das vorliegende Dossier wurde eine Auswertung der Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe vorgelegt.

Die *post-hoc* Auswertung der HELP-Studie umfasst eine Teilpopulation der RCT HELP. Der präsentierte Vorher-Nachher-Vergleich berücksichtigt die zu Studienbeginn dokumentierte Vortherapie einer C1-INH-Prophylaxe in Verknüpfung mit den ebenfalls zu Studienbeginn erhobenen historischen HAE-Attackenraten in den drei bzw. zwölf Monaten vor der HELP-Studie. Den unverblindet und ohne Randomisierung erhobenen Daten zur Behandlung und HAE-Attacken unter C1-INH vor Einschluss in die HELP-Studie werden die randomisiert und doppelblind erhobenen HAE-Attackenraten unter Lanadelumab 300 mg q2w bzw. Lanadelumab 300 mg q4w gegenübergestellt. Bei der *post-hoc* Auswertung der HELP-Studie handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe III (Retrospektiv vergleichende Studien) (8, 10).

Die vorgelegten Datenquellen werden im Folgenden jeweils kurz beschrieben:

Zulassungsstudie HELP (DX-2903-03)

Bei der HELP-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische 26-wöchige Phase-III-Studie. Im Rahmen der HELP-Studie wurden 159 Frauen und Männer mit einem Alter von mindestens 12 Jahren mit einer diagnostizierten Typ I oder Typ II HAE-Erkrankung aufgenommen. Davon wurden 126 Teilnehmer randomisiert und 125 Teilnehmer (ITT-Population) erhielten mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (Placebo oder Lanadelumab). 41 Teilnehmer wurden in den Placebo-Arm und 28 (150 mg q4wks), 29 (300 mg q4wks) und 27 Teilnehmer (300 mg q2wks) jeweils in die drei Behandlungsarme randomisiert. In allen Studienarmen wurden akute HAE-Attacken zusätzlich behandelt. Nach Beendigung der Studie, konnten die Patienten an der HELP- Open-Label Extensionsstudie (HELP-OLE) teilnehmen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte im Rahmen der Morbidität waren die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die Zeit bis zum Auftreten der HAE-Attacken, die Reduktion der HAE-Attacken, die HAE-Attackenfreiheit sowie der allgemeine Gesundheitszustand der Studienteilnehmer (EQ-5D VAS). Zudem wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL) und Unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

PATCH-Studie: „PATient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro® vs. Cinryze® based on CHANGE and HELP studies“

Bei der PATCH-Studie handelt es sich um eine zum Zwecke der Nutzenbewertung generierten nicht randomisierten sondern Confounder-adjustierten vergleichenden Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab gegenüber einer Langzeitprophylaxe mit C1-INH.

Die PATCH Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab mit der von C1-INH unter Adjustierung für die zuvor identifizierten Confounder, basierend auf unabhängig voneinander erhobenen patientenindividuellen Daten aus Takeda-gesponsorten klinischen Studien. Ziel war es, durch die Adjustierung nach Confoundern eine Gegenüberstellung der Therapieeffekte zur Wirksamkeit und Sicherheit unter Gewährleistung einer strukturellen Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen durchzuführen, für vergleichbar operationalisierte patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet und über einen einheitlichen Beobachtungszeitraum von 182 Tagen. Die Planung und Durchführung der PATCH-Studie erfolgte unter Berücksichtigung der vom IQWiG veröffentlichten methodischen Anforderungen für die Generierung neuer Evidenz zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [IQWiG Rapid Report A19-43 „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (9)], auch wenn im vorliegenden Dossier die Datengrundlage klinische Studien bilden und nicht versorgungsnaher Daten.

Für die PATCH-Studie stehen patientenindividuelle Datensätze für die Interventionsgruppe Lanadelumab aus den klinischen Studien HELP und HELP-OLE zu folgenden Populationen zur Verfügung, jeweils bei Berücksichtigung der geforderten Mindestbeobachtungsdauer für chronische Erkrankungen von 24 Wochen:

PATCH: Interventionsgruppe Lanadelumab

Es liegen patientenindividuelle Daten zu insgesamt 111 Patienten vor, die Lanadelumab in der Dosierung 300 mg alle 2 Wochen (300 mg q2w) über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten erhalten haben, davon 27 Patienten aus der HELP-Studie und 84 der 103 Non-Rollover-Patienten der HELP-OLE.

PATCH: Interventionsgruppe C1-INH

Aus der Studie CHANGE-3 (LEVP 2006-4) liegen Daten zu insgesamt 146 Patienten ab sechs Jahren vor, die C1-INH in der Dosierung 1.000 I.E. alle 3-7 Tage per intravenöser Applikation erhalten haben. Durch Anwendung der Einschlusskriterien der HELP-Studien bzw. die durch das zugelassene Anwendungsgebiet von Lanadelumab bestimmten Ausschlusskriterien kommen 26 Teilnehmer der Studie CHANGE-3 (LEVP 2006-4) nicht für die Berücksichtigung in der PATCH-Studie in Betracht und werden ausgeschlossen (Ausschlussgründe: 11 Patienten < 12 Jahre, 5 schwangere oder stillende Patientinnen, 3 Patienten mit C1-INH-Antikörpern in der Anamnese, 9 Patienten mit fehlenden Angaben zur HAE-Attackenrate zu Baseline; Patienten erfüllten z.T. mehr als eines der Ausschlusskriterien), sodass 120 Patienten mit einer C1-INH-Prophylaxe in der Dosierung 1.000 I.E. alle 3 bis 7 Tage für einen Beobachtungszeitraum von mindestens sechs Monaten für die C1-INH-Interventionsgruppe der PATCH-Studie berücksichtigt werden konnten.

Vor dem Hintergrund, dass gemäß Fachinformation eine Anfangsdosierung von 1.000 I.E. C1-INH alle 3 oder 4 Tage empfohlen wird und das Dosierungsintervall an das individuelle Ansprechen angepasst werden kann, bildet die C1-INH-Dosierung in der Extensionsstudie CHANGE-3 grundsätzlich eine zulässige Dosierung gemäß Fachinformation ab. Es wurden in der PATCH-Studie darüber hinaus Sensitivitätsanalysen durchgeführt, für diejenigen Patienten der CHANGE-3 Studie mit ≥ 7 C1-INH-Dosierungen in den ersten 28 Tagen der CHANGE-3-Studienteilnahme (N=42 Patienten). Dies stellt eine exemplarische Umsetzung der empfohlenen Anfangsdosierung laut Fachinformation dar, entsprechend 1.000 I.E. C1-INH alle 4 Tage, vor dem Hintergrund der in der Fachinformation nicht näher spezifizierten Dauer, über die die Anfangsdosierung aufrechterhalten werden sollte, oder auch hinsichtlich der zulässigen Intervallanpassungen (Verlängerung oder Verkürzung in welchem Rahmen um die Anfangsdosierung).

PATCH: Studienpopulation

Die demographischen Charakteristika und Krankheitsspezifika der für die PATCH-Studie berücksichtigten Patienten (111 Patienten mit Lanadelumab 300 mg q2w, verglichen mit 120 Patienten unter C1-INH 1.000 I.E. alle 3 bis 7 Tage; Sensitivitätsanalyse mit 111 Patienten mit

Lanadelumab 300 mg q2w, verglichen mit 42 Patienten unter C1-INH 1.000 I.E. alle 3 bis 7 Tage bei ≥ 7 C1-INH-Dosierungen in den ersten 28 Tagen) stellen sich unter Bezugnahme auf die identifizierten Confounder wie folgt dar (Tabelle 4-2, Tabelle 4-3):

Tabelle 4-2: Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten - PATCH-Studie

PATCH	Lanadelumab (N=111)	C1-INH (N=120)
Alter [n / n (% / %)] < / \geq 18 Jahre	15 / 96 (13,5 / 86,5)	10 / 110 (8,3 / 91,7)
Geschlecht [n / n (% / %)] weiblich / männlich	69 / 42 (62,2 / 37,8)	91 / 29 (75,8 / 24,2)
Abstammung [n / n (% / %)] Kaukasisch / Andere	106 / 5 (95,5 / 4,5)	103 / 17 (85,8 / 14,2)
Anzahl monatl. HAE-Attacken zu Studienbeginn [n (%)] < 2 HAE Attacken pro Monat/ $2 \leq 3$ HAE Attacken pro Monat/ > 3 HAE Attacken pro Monat	57 (51,4) 15 (13,5) 39 (35,1)	19 (15,8) 31 (25,8) 70 (58,3)
Psychische Begleiterkrankung [n / n (% / %)] ja / nein	33 / 78 (29,7 / 70,3)	46 / 74 (38,3 / 61,7)
Chronische Begleiterkrankung [n / n (% / %)] ja / nein	86 / 25 (77,5 / 22,5)	104 / 16 (86,7 / 13,3)
Vorherige HAE-Langzeitprophylaxe [n / n (% / %)] ja / nein	100 / 11 (90,1 / 9,9)	38 / 82 (31,7 / 68,3)
Vor- und Begleitmedikation [n (%)] Mindestens eine Vortherapie Mindestens eine Begleitmedikation	107 (96,4) 106 (95,5)	104 (86,7) 115 (95,8)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. (11)		

Tabelle 4-3: Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten - PATCH Sensitivitätsanalyse

PATCH Sensitivitätsanalyse	Lanadelumab (N=111)	C1-INH (N=42)
Alter [n / n (% / %)] < / \geq 18 Jahre	15 / 96 (13,5 / 86,5)	3 / 39 (7,1 / 92,9)
Geschlecht [n / n (% / %)] weiblich / männlich	69 / 42 (62,2 / 37,8)	30 / 12 (71,4 / 28,6)

PATCH Sensitivitätsanalyse	Lanadelumab (N=111)	C1-INH (N=42)
Abstammung [n / n (% / %)] Kaukasisch / Andere	106 / 5 (95,5 / 4,5)	36 / 6 (85,7 / 14,3)
Anzahl monatl. HAE-Attacken zu Studienbeginn [n (%)]		
< 2 HAE Attacken pro Monat/	57 (51,4)	5 (11,9)
2 ≤ 3 HAE Attacken pro Monat/	15 (13,5)	8 (19,0)
> 3 HAE Attacken pro Monat	39 (35,1)	29 (69,0)
Psychische Begleiterkrankung [n / n (% / %)] ja / nein	33 / 78 (29,7 / 70,3)	18 / 24 (42,9 / 57,1)
Chronische Begleiterkrankung [n / n (% / %)] ja / nein	86 / 25 (77,5 / 22,5)	38 / 4 (90,5 / 9,5)
Vorherige HAE-Langzeitprophylaxe [n / n (% / %)] ja / nein	100 / 11 (90,1 / 9,9)	12 / 30 (28,6 / 71,4)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. (11)		

Die Behandlungsarme waren bezüglich der meisten Baseline-Charakteristika gut ausgeglichen. Lediglich hinsichtlich der Anzahl monatlicher HAE-Attacken zu Studienbeginn und der Anteile Patienten mit vorheriger HAE-Langzeitprophylaxe bestehen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Diese Unterschiede können durch Studienzeiträume erklärt werden (HELP und HELP-04 zwischen 2016 und 2020, CHANGE-3 2006-2009), wobei der Umstand der damaligen HAE-Versorgung zum Tragen kommt, dass vor der klinischen Entwicklung von C1-INH eine HAE-Prophylaxe nur mit Androgenen und Antifibrinolytika möglich war, die sowohl unzureichend wirksame als auch nebenwirkungsreiche Therapien darstellen und für den Großteil der Patienten nicht in Betracht kamen.

Die mediane Dauer unter der jeweiligen Intervention betrug in der PATCH-Studie sowohl im Lanadelumab-Arm als auch in der C1-INH-Interventionsgruppe 182 Tage. Dies gilt ebenso für die Hauptanalyse der N=111 Lanadelumab-Patienten und N=120 C1-INH-Patienten wie auch für die Sensitivitätsanalyse mit N=42 Patienten mit C1-INH.

Datenanalyse in der PATCH-Studie

Es wurden die Effektunterschiede zwischen den Interventionsgruppen zum Zeitpunkt 182 Tage nach Baseline untersucht. Aufgrund der Tatsache, dass in die PATCH-Studie Datenerhebungen aus zwei Extensionsstudien eingehen, d.h. eingeschlossene Patienten ihre Baseline-Erhebungen mitunter bereits vor Einschluss in die für die PATCH-Studie relevante klinische Studie absolvierten, wird im Sinne einer Festsetzung eines gemeinsamen Beobachtungszeitraums die Baseline für alle eingeschlossenen Patienten neu definiert:

Für die Interventionsgruppe C1-INH, die sich aus Studienteilnehmern der Extensionsstudie CHANGE-3 zusammensetzt, wird die Baseline definiert als die letzte Datenerhebung vor (oder bis zu einschl.) dem Tag der ersten Dosis Studienmedikation, die im Rahmen der CHANGE-3 Studie verabreicht wird. Die Baseline-Erhebung der Lanadelumab-Patienten wird definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor der ersten Exposition mit Studienmedikation.

Der primäre Endpunkt der PATCH-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit ist die Anzahl Prüfarzt-berichteter HAE-Attacken. Laut Statistischem Analyseplan (SAP) waren diverse Variablen zur Auswertung als sekundäre Endpunkte der PATCH-Studie geplant, von denen jedoch nach Einsichtnahme in die relevanten Studiendatenbanken mit den tatsächlich verfügbaren Datenerhebungen nur ein Teil auch ausgewertet werden konnten (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Im SAP geplante und auswertbare Endpunkte in der PATCH-Studie

Patientenrelevanter Endpunkt	Auswertung laut SAP geplant	Auswertbar nach Einsicht in Studiendatenbanken
Primärer Endpunkt der PATCH-Studie		
Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken	X	X
Sekundäre Endpunkte		
Anzahl moderater bis schwerer Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken	X	-
Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken, die eine akute Therapie erforderten	X	X
Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken, die in einer Notaufnahme oder Hospitalisierung resultierten	X	-
Anzahl laryngealer Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken	X	X
Anteil attackenfreier Tage	X	-
HAE-Attackenfreiheit	X	X
Unerwünschte Ereignisse (UE)	X	X
Schwerwiegende UE (SUE)	X	X
UE, die zum Studienabbruch führten	X	-
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. (12)		

Die individuelle monatliche Attackenrate zu Baseline wurde bestimmt für den Zeitraum der letzten 28 Tage vor Erhalt der ersten Studienmedikation.

Alle Variablen werden (je Zeitpunkt, falls verfügbar) mittels geeigneter deskriptiver zusammenfassender Tabellen dargestellt. Für kontinuierliche Daten umfassen diese: Stichprobengröße, Anzahl fehlender Werte, Mittelwert, Standardabweichung (SD, standard

deviation), Minimum, Median, Maximum; für kategorische Daten: Stichprobengröße, absolute und relative Häufigkeit.

Für alle berechneten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wird das 95%ige Konfidenzintervall ausgewiesen. Statistische Signifikanz wird basierend auf einem alpha-Level von 0,05 (beidseitig) durch Anwendung geeigneter statistischer Tests berechnet, mit nominalen p-Werten ohne Adjustierung für Multiplizität.

Für alle verwendeten Adjustierungsmethoden werden die Effektschätzer mittels geeigneter Tabellen und Abbildungen untersucht. Es werden datenbasierte Schwellenwerte zur Ableitung eines Zusatznutzens oder Schadens der jeweiligen Intervention herangezogen.

Adjustierung der Kovariaten

Da bei Studien ohne Randomisierung die für einen fairen Vergleich notwendige Strukturgleichheit der zu vergleichenden Gruppen in der Regel nicht gegeben ist, müssen daher Gruppenunterschiede in möglichen Confoundern, d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit einen Behandlungseffekt verfälschen können, bei der Schätzung von Effekten berücksichtigt werden. In einem detaillierten Studienprotokoll und Analyseplan soll die systematische Identifikation der relevanten Confounder (z. B. mittels wissenschaftlicher Literatur unter Einbindung von Fach-Experten) beschrieben werden. Im Rahmen der PATCH-Studie wurde vor SAP-Erstellung eine systematische Identifikation und klinische Validierung potenzieller Confounder durchgeführt, die im Therapiegebiet der HAE-Prophylaxe relevant sind und in der PATCH-Studie Berücksichtigung finden sollen (siehe detaillierte Beschreibung in Abschnitt 4.2.5.5).

Unter den verschiedenen zur Verfügung stehenden Ansätzen zur Confounderadjustierung stellt die Verwendung von Propensity Scores (PS) ein geeignetes Verfahren dar. Bei der Verwendung der Propensity-Score-Methode sind unter anderem Positivität, Überlappung und Balanciertheit wichtige Kriterien. Die diesbezügliche Entscheidungsstruktur ist im Analyseplan festzulegen. Diese Entscheidungsstruktur soll auch Vorgaben für Entscheidungen in Abhängigkeit von der konkreten Datensituation enthalten (z. B. Mindestmaß für die Überlappung und die Balanciertheit).

In der PATCH-Studie wurde bei SAP-Erstellung ein Größenverhältnis der Interventionsgruppen von 1 : 1,3 erwartet vor (N=111 Patienten unter Lanadelumab : N=146 Patienten im C1-INH-Arm), was die Anwendung einer Adjustierung mittels PS-Gewichtung nahelegte. Es können mit den vorhandenen patientenindividuellen Daten aus den eingeschlossenen Studien sieben der zuvor systematisch identifizierten Confounder zur Adjustierung herangezogen werden:

- Alter (< 18 Jahre; ≥18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Abstammung (kaukasisch; andere)

- Monatliche HAE-Attackenrate zu Baseline [Attacken/4 Wochen] (< 2 ; $2 \text{ bis } < 3$; ≥ 3)
- Psychische Begleiterkrankung (ja; nein)
- Chronische Begleiterkrankung (ja; nein)
- Vorherige HAE-Langzeitprophylaxe (ja; nein)

Sofern die Adjustierung mittels Gewichtung nach Propensity Score zu nicht ausreichend balancierten Behandlungsgruppen führt, wurde im SAP festgelegt, dass die Adjustierung nach den identifizierten Confoundern mittels konventioneller Regressionsmodelle erfolgt.

Jedem Patienten wird mittels logistischer Regressionsmodelle ein Propensity Score zugeordnet, basierend auf Patientencharakteristika zu Baseline und weiteren relevanten Kovariaten, soweit verfügbar (siehe Abschnitt 4.2.5.5), um die konditionale Wahrscheinlichkeit zu ermitteln, Lanadelumab zu erhalten zu ermitteln. Die Regressionskoeffizienten der Kovariaten sind detailliert mit jeweiligem Odds Ratio (OR) dem Studienbericht der PATCH-Studie zu entnehmen (Kapitel 6.4) (11).

Eine vorhergehende HAE-Langzeitprophylaxe erweist sich als der Confounder mit dem höchsten OR (26.4; 95% KI: 10.6, 65.4) Lanadelumab zu erhalten. An einer chronischen Erkrankung zu leiden oder höhere HAE-Attackenraten zu Baseline zeigten ein statistisch signifikantes OR < 1 , verringern also die Chance Lanadelumab zu erhalten. Vor dem Hintergrund des starken Einflusses der vorherigen HAE-Langzeitprophylaxe ergibt sich eine geringe Verteilungsüberlappung der Propensity Scores der beiden Populationen.

Die Confounder sind zu Baseline nicht ausbalanciert und auch nicht nach Anwendung der feinen Stratifikationsgewichte. Ein explorativ durchgeführter zweiseitiger Fisher's exakter Test weist zu Baseline signifikante Unterschiede für die Kovariate Abstammung, Geschlecht, Attackenrate zu Baseline und vorherige Langzeitprophylaxe für $\alpha = 0,05$ (keine Adjustierung für multiples Testen) aus. Nach Anwendung der feinen Stratifikationsgewichte unterscheiden sich die beiden Populationen immer noch signifikant hinsichtlich des Vorliegens chronischer Begleiterkrankungen, während dieser Faktor aus Sicht des explorativen Fisher's exakten Tests homogen verteilt war.

Insgesamt werden jedoch weder die Überlappung der PS-Verteilung noch die erreichte Balance der feinen Stratifikationsgewichte als ausreichend eingeschätzt, sodass eine Adjustierung mittels der Propensity Score-Methode nicht weiter verfolgt wird.

Analyse der Kolinearität / Interaktionsterme

Aufgrund der wesentlichen Unterschiede zwischen den Lanadelumab- und C1-INH-Patienten hinsichtlich HAE-Attackenrate zu Baseline und Vortherapie konnte keine ausreichende Balance mittels Propensity Score-Gewichtung erreicht werden. Folglich wird für den primären Endpunkt der HAE-Attacken sowie für die weiteren Wirksamkeitsendpunkte eine Confounder-Adjustierung mittels GLM (generalized linear model) vorgenommen, unter Annahme einer negativen Binomialverteilung mit Log-Link-Funktion.

Das Modell berücksichtigt die Behandlungsgruppe als festen Effekt in Gegenüberstellung der logarithmischen Zeit in Monaten, die ein Patient bis Tag 182 beobachtet worden ist. Das GLM wird ggf. erweitert, in Abhängigkeit davon, ob oder ob nicht eine Balance der Confounder zwischen den Behandlungsarmen mit PS-Gewichten erreicht wird.

- Im Fall einer ausreichenden Balance wird das GLM zu einem survey-weighted GLB, dass die zuvor erhaltenen feinen Stratifikationsgewichte abbildet.
- Im Falle der nicht ausreichenden Balance schließt das GLM die Confounder-Variablen als zusätzliche feste Effekte mit ein ebenso wie die Interaktionsterme zwischen Confounder und Behandlung, die in einer vorangegangenen Kolinearitätsanalyse bestimmt wurden.

Die Assoziationen zwischen unabhängigen Variablen (Behandlung und Confounder) sind im Studienbericht der PATCH-Studie (Kapitel 6.4.2) abgebildet (11). Die Behandlung ist stark assoziiert mit den Faktoren Geschlecht, Abstammung, Vorliegen chronischer Begleiterkrankungen und insbesondere mit der Anzahl HAE-Attacken zu Baseline sowie mit einer vorherigen Langzeitprophylaxe. Es wird eine starke Assoziation zwischen den Faktoren Alter und Vorliegen chronischer Begleiterkrankungen sowie zwischen den Faktoren HAE-Attacken zu Baseline und vorherige Langzeitprophylaxe angenommen. Auch wenn eine Assoziation mit der Behandlung für die Faktoren Alter und Abstammung besteht, können diese aufgrund unzureichender Fallzahlen in je einer Ausprägung keine Interaktionsterme bilden und bleiben daher unberücksichtigt. Als Resultat dieser Analysen werden die folgenden Interaktionsterme als feste Effekte im GLM Modelling berücksichtigt:

Interaktionsterme der Behandlung

- Behandlung * Geschlecht
- Behandlung * monatliche HAE-Attackenrate zu Baseline
- Behandlung * psychische Begleiterkrankung
- Behandlung * chronische Begleiterkrankung
- Behandlung * vorherige Langzeitprophylaxe

Interaktionsterme der vorherigen Langzeitprophylaxe

- Vorherige Langzeitprophylaxe * monatliche HAE-Attackenrate zu Baseline

Ausgehend von dieser Modellannahme werden least square mean rates für beide Behandlungsarme sowie die durchschnittlichen Rate Ratios Lanadelumab vs. C1-INH mit korrespondierenden 95%-Konfidenzintervallen geschätzt.

Der prozentuale Unterschied der durchschnittlichen berichteten HAE-Attackenraten von Lanadelumab-Patienten gegenüber der Attackenrate der Kontrollgruppe wird als 100% berechnet (mean rate ratio – 1). Die geschätzten oberen und unteren Grenzen des

Konfidenzintervalls für das mean rate ratio werden umgewandelt durch Subtraktion von 1 und Multiplikation zu 100%, um darauf basierend die 95% Konfidenzintervalle für die prozentuale Veränderung zu berechnen.

Binäre Wirksamkeitsendpunkte (Attackenfreie Patienten j/n, Reduktion der Attackenrate um $\geq 50\%$ und 90%) werden mittels GLM für binäre Daten mit log-link-Funktion analysiert. Die Adjustierung für Kovariate erfolgt auf demselben Weg wie zuvor für den Fall der HAE Attacken beschrieben.

Sicherheitsendpunkte werden nicht für Confounder adjustiert. Die unerwünschten Ereignisse (UE) werden nach SOC und PT analysiert in Bezug auf absolute und relative Häufigkeiten. Die Zeit bis zum Auftreten eines spezifischen UE wird bestimmt und beurteilt mittels Cox proportional hazards regression model. Hazard Ratios werden mit dem korrespondierenden 95%-Konfidenzintervall bestimmt. Likelihoodratio tests werden durchgeführt, um den Einfluss der Confounder-Variablen und Subgruppen auf das Eintreten spezifischer UE zu untersuchen.

Prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al. 2020)

Die Autoren dieser Publikation beschreiben eine prospektive Real-life Beobachtungsstudie zur Beurteilung des Einflusses des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab auf die Symptomkontrolle und die gesundheitsbezogene Lebensqualität erwachsener Patienten mit HAE Typ I oder II unter realen Versorgungsbedingungen. Es wurden die Behandlungseffekte der Bedarfstherapie (vor HAE-Prophylaxe) oder vorheriger C1-INH-Prophylaxe auf der einen Seite mit der HAE-Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab auf der anderen Seite verglichen, wobei jeweils ein Beobachtungszeitraum von sechs Monaten herangezogen wurde.

Die eingeschlossenen Teilnehmer erhielten Lanadelumab in der gemäß Zulassung empfohlenen Dosis von 300 mg q2w für eine Dauer von mindestens sechs Monaten. Bei Patienten, die darunter symptomfrei waren, konnte anschließend das Dosisintervall auf bis zu 300 mg q4w verlängert werden. Durchbruchattacken wurden mit C1-INH (20 mg/kg Körpergewicht) und/oder Icatibant (30 mg) behandelt.

Vor Aufnahme der Lanadelumab-Therapie wurde der HAE-spezifische, validierte Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, AE-QoL, von allen Teilnehmern ausgefüllt. Zu diesem Zeitpunkt erhielten alle Teilnehmer entweder Bedarfsmedikation mit C1-INH (Dosierung 20 mg/kg Körpergewicht i.v.) und/oder Icatibant (Dosierung 30 mg s.c.) oder eine Langzeitprophylaxe mit C1-INH (1.000 I.E. zweimal wöchentlich i.v.), jeweils mit unzureichendem Behandlungserfolg. Das HAE-Tagebuch der Patienten, das nicht nur regelhaft zur HAE-Therapiekontrolle empfohlen, sondern auch routinemäßig von den Patienten geführt wird, diente als Grundlage für die Dokumentation der Häufigkeit und Schwere der eingetretenen Attacken, wie sie nach Prüfung durch einen HAE-Spezialisten in die Auswertung einbezogen wurden.

Bzgl. der HAE Attacken wurden die Häufigkeit insgesamt sowie die individuelle Häufigkeit bzgl. Lokalisation (abdominal, kutan und obere Atemwege) und Schwere (entsprechend der Einteilung nach Caballero 2012 nach mild, moderat und schwer) sowie der Bedarf an medizinischer Intervention bewertet und als Anzahl HAE Attacken pro Monat für die jeweilige Behandlungsphase berechnet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem standardisierten Instrument „Angioedema Quality of Life“ (AE-QoL) als Prozentwert (0-100%) beurteilt, sowohl vor Beginn als auch sechs Monate nach durchgehender Lanadelumab Therapie. Da in diesem HAE-Zentrum die gesundheitsbezogene Lebensqualität der HAE-Patienten regelhaft in definierten Intervallen und vor jedem Therapiewechsel erhoben wird, liegen diese Angaben auch für Patienten vor, die vor der C1-INH-Prophylaxe mit Bedarfsmedikation therapiert worden waren. Der AE-QoL umfasst die Einzeldomänen Funktion, Fatigue / Stimmung, Angst / Scham sowie Ernährung. Es wurden sowohl die Einzeldomänen als auch der Gesamtscore ausgewertet.

HELP (DX-2930-03) post-hoc-Auswertung der Patienten mit Vortherapie C1-INH LTP

In der HELP-Studie wurde für N=66 Patienten bei Einschluss dokumentiert, dass Sie zuvor eine Langzeitprophylaxe mit C1-INH erhalten hatten. Die vorliegende Post-hoc-Auswertung der HELP-Studie umfasst diejenigen Patienten mit dokumentierter vorheriger C1-INH-Prophylaxe, die bei Studieneinschluss in einen Behandlungsarm mit Lanadelumab 300 mg q2w (N=14 Patienten) bzw. mit Lanadelumab 300 mg q4w (N=19 Patienten) randomisiert wurden.

Bei Einschluss in der HELP-Studie wurde von jedem Teilnehmer die Information erhoben, ob zuvor eine HAE-Langzeitprophylaxe erfolgt war und ob diese mit C1-INH, mit C1-INH und oraler Therapie oder nur mit oraler Therapie erfolgte. Die erhaltene vorhergegangene Prophylaxe-Medikation wurde für jeden Patienten im Rahmen der Erhebung der Vor- und Begleitmedikation detailliert dokumentiert. Die Art und Dosierung der jeweiligen Prophylaxe war nicht Bestandteil der Interventionsstudie und spiegelt demnach den Versorgungskontext vor dem Zeitpunkt der Studiendurchführung zwischen März 2016 und April 2017 wider. Für die Nutzenbewertung sind diejenigen Patienten relevant, die von einer Langzeitprophylaxe mit entweder nur C1-INH oder mit C1-INH und oraler Therapie (C1-INH +/- oraler Therapie) in einem der zulassungskonformen Lanadelumab-Arme (300 mg q2w, N=14, oder 300 mg q4w, N=19) behandelt worden sind. Darüber hinaus war die Behandlung akuter HAE-Attacken mit Bedarfsmedikation sowohl im Rahmen der HELP-Studie erlaubt, als auch kann für die vorherige Langzeitprophylaxe mit C1-INH im realen Versorgungskontext davon ausgegangen werden.

Es resultieren zwei Dosisgruppen, Lanadelumab 300 mg q2w und Lanadelumab 300 mg q4w: Bei den Patienten in der Dosisgruppe Lanadelumab 300 mg q2w (N=14 Patienten) erfolgte die vorherige Langzeitprophylaxe mit C1-INH (mit oder ohne zusätzliche orale Therapie) mit Einzeldosen in Höhe von 500-2.000 I.E. C1-INH in Frequenzen von 3x/Woche – alle 6 Tage. In der Dosisgruppe Lanadelumab 300 mg q4w (N=19) erhielten die Patienten vorher C1-INH in Einzeldosen von 500-6.000 I.E. in Frequenzen von 3x/Woche – alle 5 Tage. Nach

Randomisierung erhielt jeder Patient 13 Dosierungen Lanadelumab (300 mg q2w) bzw. alternierend alle zwei Wochen Lanadelumab 300 mg oder Placebo (Lanadelumab 300 mg q4w) über einen Zeitraum von 26 Wochen.

Die vorliegende *post-hoc*-Auswertung der Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe umfasst diejenigen die Anzahl monatlicher HAE Attacken als denjenigen Parameter, der sowohl als Teil der Krankheitsgeschichte als auch unter Studie erhoben wurde. Hierfür wurden die bei Studieneinschluss dokumentierten historischen Attackenraten mit Bezug auf die letzten drei bzw. zwölf Monate vor der HELP-Studie herangezogen, die unter der ebenfalls bei Studieneinschluss dokumentierten Vormedikation mit C1-INH auftraten. Diese Effekte einer Langzeitprophylaxe mit C1-INH unter realen Versorgungsbedingungen wurden mit dem nach Randomisierung eingetretenen Therapieeffekt unter Lanadelumab 300 mg q2w bzw. Lanadelumab 300 mg q4w gegenübergestellt und statistisch ausgewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden werden für die Nutzendimensionen Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen die jeweiligen Ergebnisse aus den vorgelegten Studien kurz beschrieben

Nutzendimension Morbidität

HAE-Attacken

Die Routineprophylaxe mit Lanadelumab kann die Anzahl von HAE-Attacken im Vergleich zu einer Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH signifikant reduzieren. Somit führt eine Therapie mit Lanadelumab zu einer signifikanten Abschwächung von schweren Symptomen (HAE-Attacken). Das Rate Ratio zeigt bei sämtlichen auswertbaren Endpunkten zur Anzahl an HAE-Attacken einen beträchtlichen Vorteil für Patienten, die eine Lanadelumab-Therapie erhalten haben, wobei der Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH zu Effektstärken führt in einer vergleichbaren Größenordnung wie der Vergleich zu Placebo.

Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken

In der PATCH-Studie war das Risiko, eine Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke im Behandlungszeitraum von 182 Tagen zu entwickeln, unter der Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen im Vergleich zu C1-INH 1.000 I.E. alle 3-7 Tage signifikant um 51,4% reduziert. Die Sensitivitätsanalyse zeigt sogar ein signifikant um 71,9% verringertes Risiko für eine Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke auf (Hauptanalyse: [Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0,486 (0,253; 0,932); 0,030]); Sensitivitätsanalyse: [0,281 (0,113; 0,699); 0,006]).

In der prospektiven klinischen Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) führte die Umstellung der Patienten von vorheriger Prophylaxe mit C1-INH 1.000 I.E. 2x wöchentlich auf Lanadelumab 300 mg alle zwei Wochen zu einer signifikanten Verbesserung der monatlichen Attackenrate, wobei das Risiko für das Auftreten einer HAE-Attacke unter Lanadelumab um 82% reduziert war, verglichen mit C1-INH ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0,18 (0,06; 0,522); 0,002]).

Die *post-hoc*-Auswertung der HELP-Studie für die Teilpopulation der Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe bestätigt die bessere Wirksamkeit der Lanadelumab-Behandlung 300 mg alle zwei Wochen (q2w) bzw. alle vier Wochen (q4w), wobei unter Lanadelumab-Behandlung das Risiko für das Eintreten einer HAE-Attacke über alle Auswertungen hinweg konsistent und jeweils statistisch signifikant um 74,3 - 85,4% reduziert wurde, verglichen mit der C1-INH-Prophylaxe.

Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie war das Risiko einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke unter Lanadelumab 300 mg q2w um 86,9% reduziert.

Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erforderten

Zudem traten bei den Studienteilnehmern der PATCH-Studie unter Lanadelumab-Therapie im Vergleich zu C1-INH signifikant seltener HAE-Attacken auf, die eine Akuttherapie erforderten, bei einem signifikant um 67,7% (PATCH Hauptanalyse) bzw. 88,2% (Sensitivitätsanalyse) reduzierten Risiko (Hauptanalyse: [Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0,323 (0,125; 0,837); 0,020]); Sensitivitätsanalyse: [0,118 (0,034; 0,409); <0,001]), vergleichbar mit dem um 77,3% reduzierten Risiko im placebokontrollierten Vergleich der PATCH-Studie.

Prüfarzt-bestätigte moderate bis schwere HAE-Attacken

In der prospektiven klinischen Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) führte die Umstellung der Patienten von vorheriger Prophylaxe mit C1-INH 1.000 I.E. 2x wöchentlich auf Lanadelumab 300 mg alle zwei Wochen nicht nur zu einer signifikanten Verbesserung der monatlichen Attackenrate; Moderate oder schwere HAE-Attacken blieben unter Lanadelumab-Behandlung im Gegensatz zur C1-INH-Prophylaxe vollständig aus ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0 (n.b.); <0,001]).

Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie war das Risiko einer Prüfarzt-bestätigten moderaten oder schweren HAE-Attacke unter Lanadelumab 300 mg q2w um 83,4% reduziert.

Prüfarzt-bestätigte laryngeale HAE-Attacken

Auch wenn es sich bei laryngealen HAE-Attacken um seltene Ereignisse handelt, zeigte die PATCH-Studie eine signifikante Verbesserung der Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken unter Behandlung mit Lanadelumab 300 mg q2w, verglichen mit C1-INH 1.000 I.E. alle 3-7 Tage, in Form eines um 84,1% (PATCH Hauptanalyse) bzw. 80,3% (Sensitivitätsanalyse) reduziertes Risiko, im Behandlungszeitraum von 182 Tagen eine laryngeale HAE-Attacke zu entwickeln (Hauptanalyse: [Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0,159 (0,029; 0,868); 0,034]); Sensitivitätsanalyse: [0,197 (0,032; 1,193); 0,077]).

Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie war das Risiko einer Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacke unter Lanadelumab 300 mg q2w um 59,5% reduziert.

Patienten-berichtete HAE-Attacken

Die *post-hoc*-Auswertung der HELP-Studie für die Teilpopulation der Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe bestätigt die bessere Wirksamkeit der Lanadelumab-Behandlung 300 mg alle zwei Wochen (q2w) bzw. alle vier Wochen (q4w) in Bezug auf Patienten-berichtete HAE-Attacken, wobei unter Lanadelumab-Behandlung das Risiko für das Eintreten einer HAE-Attacke über alle Auswertungen hinweg konsistent und jeweils statistisch signifikant um 73,4 – 84,9% reduziert wurde, verglichen mit der C1-INH-Prophylaxe.

Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie war das Risiko einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke unter Lanadelumab 300 mg q2w um 86,7% reduziert.

Reduktion von HAE-Attacken

Unter der Routineprophylaxe mit Lanadelumab erreichten mehr Patienten eine mindestens 50-prozentige bzw. 90-prozentige Reduktion der HAE-Attacken im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Rahmen der PATCH-Studie zeigte die Auswertung der Reduktion der HAE-Attacken um mindestens 50% eine bessere Wirksamkeit der Lanadelumab-Behandlung, verglichen mit der C1-INH-Prophylaxe, bei einer 8,6-fach erhöhten Chance auf eine Halbierung der Attackenrate in der Hauptanalyse. Der Vorteil in der Lanadelumab-Gruppe erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ([Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [8,601 (0,297; 249,278); 0,210]).

Im Rahmen der PATCH-Studie zeigte die Auswertung der Reduktion der HAE-Attacken um mindestens als 90% eine bessere Wirksamkeit der Lanadelumab-Behandlung, verglichen mit der C1-INH-Prophylaxe, bei einer 7,19-fach erhöhten Chance auf eine Reduktion der Attackenrate um 90% oder mehr in der Hauptanalyse. Der Vorteil in der Lanadelumab-Gruppe erreicht in der Hauptanalyse jedoch keine statistische Signifikanz ([Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [7,188 (0,919; 56,239); 0,060]). In der PATCH Sensitivitätsanalyse ergab sich hingegen für den Endpunkt Reduktion der HAE-Attacken um $\geq 90\%$ ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten Lanadelumab, mit einer um den Faktor 622 erhöhten Chance, diesen Endpunkt zu erreichen ([Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [622,33 (8,88; 43.572,95); 0,003]).

Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie war die Chance auf ein Erreichen einer mindestens 90-prozentigen Reduktion der HAE-Attacken unter Lanadelumab 300 mg q2w um 39,0 erhöht.

HAE-Attackenfreiheit

Eine HAE-Attackenfreiheit wurde bei mehr Patienten im Lanadelumab-Arm im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH beobachtet.

In der PATCH-Studie entwickelten 50,5% der Patienten in der Lanadelumab-Gruppe über den Behandlungszeitraum von 182 Tagen keine einzige Attacke, verglichen mit 40,8% im C1-INH-Arm ([OR (95 %-KI)]: [5,351 (0,702; 40,789); 0,106]). Die Chance, über den behandlungszeitraum von 182 Tagen keine einzige HAE-Attacken zu entwickeln, war demnach unter Lanadelumab-Behandlung in der Hauptanalyse um den Faktor 5,35 erhöht, verglichen mit C1-INH 1.000 I.E. alle 3-7 Tage. Die PATCH Sensitivitätsanalyse wies hingegen einen Anteil attackenfreier C1-INH-Patienten von 26,2% aus, was auf eine wesentliche Varianz der Ergebnisse hinsichtlich der HAE-Attackenfreiheit in der C1-INH-Interventionsgruppe hindeutet. Der Gruppenunterschied in der Sensitivitätsanalyse war mit einer unter Lanadelumab um den Faktor 237 erhöhten Chance auf das Erreichen einer HAE-Attackenfreiheit, verglichen mit der C1-INH-Prophylaxe, statistisch signifikant ([OR (95 %-KI)]: [237,15 (3,67; 15.339,56); 0,010]).

Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie war die Chance auf ein Erreichen einer HAE-Attackenfreiheit unter Lanadelumab 300 mg q2w um 32,0 erhöht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL)

Die Prophylaxe-Therapie mit Lanadelumab führt generell in allen Scores zu einer stärker ausgeprägten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AE-QoL), verglichen mit der Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der in der prospektiven klinischen Beobachtungsstudien des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) ebenso wie in der HELP-Studie mit dem AE-QoL erhoben. Bei der Bewertung des Fragebogens wird ein Gesamtscore (raw total score) berechnet und vier Einzelscores (raw domain scores) für die Domänen Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung. Höhere Werte weisen auf eine größere Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Erkrankung hin. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich somit durch eine Verringerung des AE-QoL.

In Bezug auf den AE-QoL Gesamtscore kam es bei einer Behandlung mit Lanadelumab 300 mg q2w im Rahmen der prospektiven klinischen Beobachtungsstudien des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al, 2020) zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des AE-QoL im Vergleich zur C1-INH-Prophylaxe ([Cohen's d (95%-KI)]: [2,67 (0,47; 4,87)]). Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie erreichte der Vorteil der Behandlung mit Lanadelumab 300 mg q2w ebenfalls ein klinisch relevantes Ausmaß (gemessen an Hedges' g) ([Hedges' g (95%-KI)]: [-0,88 (-1,39; -0,37)], auch wenn die Effektstärke geringer ausgeprägt war als das Ergebnis der prospektiven klinischen Beobachtungsstudien des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) im Vergleich zur C1-INH-Prophylaxe.

Der AE-QoL Einzelscore Funktion zeigte eine im Vergleich zur C1-INH-Prophylaxe signifikante und klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Lanadelumab 300 mg q2w, verglichen mit der Langzeitprophylaxe mit C1-INH 1.000 I.E. 2-mal wöchentlich ([Cohen's d (95%-KI)]: [4,58 (1,53; 7,62)]). Auch im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie war der Vorteil der Behandlung mit Lanadelumab 300 mg q2w statistisch signifikant und im Effektausmaß klinisch relevant ([Hedges'g (95 %-KI)]: [-1,34 (-1,87; -0,80), bei ebenfalls geringerer Effektstärke als der prospektiven klinischen Beobachtungsstudien des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) mit Vergleich zur C1-INH-Prophylaxe.

Die Mittelwertdifferenzen zeigten keine signifikanten Unterschiede der Behandlungsgruppen in den AE-QoL Einzelscores Fatigue und Stimmung, Angst und Scham sowie im Einzelscore Ernährung (Tabelle 4-123). Mit Ausnahme des Einzelscores Ernährung deckt sich dieses Ergebnis mit dem Resultat des placebokontrollierten Vergleichs aus der HELP-Studie.

Nebenwirkungen

Im Dossier wird eine Übersicht sowie eine Detaildarstellung nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Bevorzugter Term (Preferred Term, PT) über jegliche Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führen, dargestellt, jeweils ohne Berücksichtigung von als UE dokumentierten HAE-Attacken. In der Nutzendimension Nebenwirkung kommen den placebokontrollierten klinischen Daten der doppelblind randomisierten Zulassungsstudie HELP eine besondere Bedeutung zu, in Gegenüberstellung zur Fragestellung des vorliegenden Dokuments, die eine

Beurteilung des Zusatznutzens oder Schadens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einem C1-INH erfordert.

Zusammenfassend lässt sich aus den placebokontrollierten Daten der HELP-Studie kein größerer Schaden durch eine Behandlung mit Lanadelumab für die Endpunkte zur Nutzendimension Nebenwirkungen feststellen. Diese Einschätzung wurde vom G-BA im Rahmen des ersten Bewertungsverfahrens nach § 35a SGB V im Rahmen der Beschlussfassung bestätigt (13, 14).

Für die vorliegende Neubewertung gemäß § 35a SGB V liegen Daten zur Nutzendimension Nebenwirkungen aus der PATCH-Studie vor, zu den patientenrelevanten Endpunkten Unerwünschte Ereignisse (UE), Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) und Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führen.

Unerwünschte Ereignisse

Unter Langzeitprophylaxe mit C1-INH 1.000 I.E. alle 3-7 Tage hatten 69,2% der Patienten mindestens ein UE während der Behandlungsphase von 182 Tagen, während dies in der Behandlungsgruppe Lanadelumab 300 mg q2w bei 91,0% der Patienten der Fall war. Dieser Gruppenunterschied war statistisch signifikant zuungunsten Lanadelumab ([HR (95 %-KI); p-Wert]: [2,059 (1,534; 2,763) <0,001]) (Tabelle 4-124). Dem gegenüber steht das Ergebnis aus dem placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie, wobei unter Lanadelumab 300 mg q2w 96,3% der Patienten mindestens ein UE entwickelten und im Placebo-Arm 75,6% der Patienten.

Die in der PATCH-Studie dokumentierten unerwünschten Ereignisse waren nach Einschätzung des Prüfarztes weit überwiegend von geringer bis moderater Ausprägung. Die Detailbetrachtung der dokumentierten UE weist aus, dass Schmerzen an der Injektionsstelle (PT) nur für Lanadelumab aber nicht für die intravenöse Prophylaxe mit C1-INH dokumentiert worden sind (Lanadelumab 47,7% vs. C1-INH 0%), und auch virale Infektion der oberen Atemwege (PT) wurden weitaus häufiger für Lanadelumab dokumentiert als für C1-INH (Lanadelumab 24,3% vs. C1-INH 1,7%). Diese Diskrepanzen lassen sich nicht plausibel auf die verabreichten Therapien zurückführen, sondern sind vermutlich vielmehr auf einen Dokumentationsbias in den zugrundeliegenden Studien CHANGE-3 (für C1-INH) und HELP bzw. HELP-OLE (für Lanadelumab) zurückzuführen, vor dem Hintergrund der verschiedenen Durchführungszeiträume (CHANGE-3 zwischen März 2006 und Juni 2009; HELP zwischen 2016 und April 2017 und HELP-OLE zwischen Mai 2016 und Oktober 2019) und der jeweils geltenden Dokumentationspraxis für unerwünschte Ereignisse.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Generell war das Auftreten von SUE in den Interventionsarmem sehr selten. SUE traten bei 14 Patienten unter C1-INH und bei 3 Patienten unter Lanadelumab 300 mg q2w auf, was zu einem statistisch signifikanten Gruppenunterschied zugunsten der Prophylaxe mit Lanadelumab führt ([HR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,212 (0,061; 0,739) 0,015]). Vor dem Hintergrund der in der CHANGE-3-Studie geltenden Protokollanforderung an das Studienpersonal, HAE-Attacken nicht als UE zu dokumentieren, ist auffällig, dass bei sieben Patienten (5,8%) unter C1-INH ein SUE Hereditäres Angioödem dokumentiert wurde, was die dargelegte Auswertung zuungunsten der C1-INH-Prophylaxe verzerrt.

Dem gegenüber steht das Ergebnis aus dem placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie, wobei unter Lanadelumab 300 mg q2w ein Patient (3,7%) und im Placebo-Arm kein Patient ein SUE entwickelte.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Im vorliegenden Dossier wurde eine deskriptive Darstellung der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, anhand der Studienberichte vorgenommen, aufgrund der unterschiedlichen Markierung von UE in den Studiendatenbanken der in die PATCH-Studie einbezogenen klinischen Studien CHANGE-3, HELP und HELP-OLE.

So brach kein Patient die C1-INH-Studie CHANGE-3 aufgrund eines UE ab, laut Abschnitt „Subject Disposition“ des Studienberichts, jedoch verließen zwei Teilnehmer die Studie aufgrund von Tod bzw. „aufgrund der Einschätzung des Prüfarztes, dass dies im besten Interesse des Patienten sei“. Auch für die Teilnehmer der HELP-Studie, die auf eine Behandlung mit Lanadelumab 300 mg q2w randomisiert worden sind, weist der Abschnitt „Subject Disposition“ des Studienberichts keinen Abbruch aufgrund eines UE aus, auch wenn ein Patient die Studie aufgrund einer als SUE eingestuft laryngealen HAE-Attacke verließ. In der Lanadelumab-Studie HELP-OLE brachen über die gesamte Studiendauer von 2,5 Jahren fünf der 103 Nonrollover-Patienten (4,9%) die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Bei zwei Patienten wurden klinisch signifikant erhöhte Laborwerte festgestellt, weitere zwei Patienten entwickelten Überempfindlichkeitsreaktionen und ein weiterer Patient verließ die Studie aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Angioödeme sind akut auftretende Schwellungen, die bis zu sieben Tage andauern und in unregelmäßigen Abständen wiederkehren können (15). Die Ödeme können alle Körperregionen betreffen, am häufigsten treten jedoch Ödeme der Haut und gastrointestinale Ödeme auf, die mit abdominalen Krämpfen, Diarrhö und Erbrechen einhergehen können. Zudem können Patienten während der Attacken starke Schmerzen erleiden (16). HAE-Attacken können lebensbedrohlich für Patienten sein, wenn die Schwellungen die Atemwege blockieren (17, 18).

Zudem schränken die HAE-Attacken die Patienten stark in ihrer Lebensqualität ein. Viele Patienten können ihren täglichen oder beruflichen/schulischen Aufgaben nur schwer oder gar nicht nachkommen (19). Bei vielen Patienten hat die Krankheit auch Einfluss auf die seelische Gesundheit. So entwickeln einige Patienten Ängste oder Depressionen (19). Ziel der Prophylaxe-Therapie von Typ I und Typ II HAE-Patienten ist somit in erster Linie eine Attackenfreiheit bzw. eine möglichst lange Zeit ohne HAE-Attacken zu erreichen und somit neben den Symptomen während der Attacken auch die Unsicherheit der Patienten vor dem unerwarteten Auftreten von HAE-Attacken zu vermeiden.

Lanadelumab ist 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 (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1) zugelassen zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Patienten ab 12 Jahren (1).

Auch wenn die Fragestellung im vorliegenden Bewertungsverfahren die Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH, umfasst, bleibt die davon unberührt, dass es sich bei Lanadelumab um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde durch das COMP abschließend festgestellt, dass

- die (vorgeschlagene) Indikation sich mit der therapeutischen Indikation deckt, für die der OD-Status besteht;
- die Schätzung der HAE-Prävalenz unterhalb von 0,5 von 10.000 Personen in der Europäischen Union lag;
- die Erkrankung lebensbedrohlich und chronisch beeinträchtigend ist aufgrund wiederkehrender Ödemattacken an verschiedenen Körperstellen, die zu Obstruktionen der Atemwege führen können und dadurch zum Tod durch Asphyxie;
- auch wenn mit den verfügbaren Arzneimitteln mit dem Wirkstoff C1-INH zufriedenstellende Therapien zur Behandlung der Erkrankung in der EU zugelassen sind, es die Einschätzung des COMP ist, dass Lanadelumab von relevantem Zusatznutzen für die betroffenen Patienten mit dieser seltenen Erkrankung ist.

(20)

Auch im ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung vom 11. Juni 2019 bereits die klinische Einschätzung der anwesenden Ärzte bzgl. des Stellenwerts der Behandlung mit Lanadelumab gegenüber der Prophylaxe mit einem C1-INH erfragt (21). Auf die Frage von Frau Bickel seitens der Kassenärztlichen Bundesvereinigung an die anwesenden Kliniker nach dem Stellenwert von Lanadelumab wurden folgende Aussagen gemacht:

- *Frau Dr. Aygören-Pürsün (KGU):* „Gerade wenn man die Ergebnisse im Lichte der eben diskutierten Attackenfreiheit und auch die einfache Administration alle zwei oder gar nur alle vier Wochen betrachtet und das Ganze subkutan erfolgt, ist es natürlich als Gesamtpaket ein enormer Fortschritt, der sehr viele Patienten interessieren wird und auch schon interessiert. Ich würde dem einen bedeutenden Stellenwert einräumen.“
- *Herr Prof. Dr. Magerl (Charité):* „Ein Vergleich mit dem C1-Inhibitor, der intravenös zweimal die Woche verabreicht wurde, zeigt, was die Sicherheit angeht, durchaus Ähnlichkeiten. Beide Präparate sind sehr sicher und mit wenig Nebenwirkungen behaftet. Aber wenn man die Wirksamkeit vergleicht, also die Effektivität, und vor allem auch die Belastung durch die Therapie selbst vergleicht, dann ist der Stellenwert von Lanadelumab ausgesprochen höher.“

(21)

Im Folgenden wird für die Nutzendimensionen Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen auf Basis der zuvor beschriebenen Ergebnisse eine Aussage zum Zusatznutzen der Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet.

Nutzendimension Morbidität

Für den Endpunkt HAE-Attacken lässt sich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit C1-INH aus den Ergebnissen der PATCH-Studie, der Prospektiven klinischen Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm sowie der post-hoc-Auswertung der HELP-Studie zusammenfassend ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten: Es wird durch die Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zur Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH eine bisher nicht erreichte **deutliche** Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AMNutzenV erreicht, insbesondere eine **Abschwächung schwerwiegender Symptome** und eine **für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung**.

Die Ergebnisse zur Anzahl an Patienten, die eine mindestens 50 %ige oder 90 %ige Reduktion der Attacken aufwies, ergänzen die Ergebnisse zur HAE-Attackenrate. Eine Halbierung der HAE-Attacke und eine Reduktion der HAE-Attacken um sogar 90 % kann als weitestgehende Symptombefreiheit der Patienten interpretiert werden. Der Zusatznutzen der Lanadelumab-Therapie in Bezug auf die Reduktion der HAE-Attacken lässt sich jedoch anhand der Ergebnisse aus der PATCH-Studie nicht mit einem konsistent statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der Langzeitprophylaxe mit C1-INH belegen.

Diese langfristige durch die HAE-Attackenfreiheit bedingte Freiheit von zum Teil schweren bis lebensbedrohlichen Attacken geht mit einem relevanten Zusatznutzen der Lanadelumab-Therapie einher. Anhand der Ergebnisse aus der PATCH-Studie lässt sich dieser jedoch nicht mit einem konsistent statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der Langzeitprophylaxe mit C1-INH belegen.

Insgesamt lässt sich für die Nutzendimension Morbidität basierend auf den vorgelegten Daten der PATCH-Studie, der Prospektiven klinischen Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm sowie der *post-hoc*-Auswertung der HELP-Studie zusammenfassend ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Lanadelumab-Prophylaxe im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten: Es wird durch die Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zur Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH eine bisher nicht erreichte **deutliche** Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AMNutzenV erreicht, insbesondere eine **Abschwächung schwerwiegender Symptome** und eine **für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung**.

Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Anbetracht des großen Einflusses der Erkrankung auf die Lebensqualität der Patienten, stellt eine Verbesserung des AE-QoL einen wesentlichen Zusatznutzen der Prophylaxe mit Lanadelumab dar. Dies ist vor allem dadurch begründet, dass unvorhersehbare HAE-Attacken, die in ihrer Schwere und Dauer stark unterschiedlich auftreten können, zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität der Patienten führen. Viele Patienten können ihren alltäglichen Aufgaben nur schwer nachkommen, können sich nicht oder nur eingeschränkt um Angehörige kümmern und benötigen teilweise selbst Unterstützung (19). Zudem können die Patienten während akuten Attacken häufig nicht ihrem Beruf nachgehen oder müssen der Schule fernbleiben (22). Wenn die Ödeme im Gesicht auftreten, fühlen sich viele Patienten so entstellt, dass sie das Haus nur ungern verlassen möchten. Bei abdominalen Attacken berichteten die Patienten häufig starke Schmerzen, die sogar dazu führte, dass Patienten Bettruhe halten mussten (16). Weiterhin können laryngeale Attacken lebensbedrohlich für die Patienten sein (18). In der „HAE Burden of Illness Study“ gaben viele Patienten an Anzeichen von Angst und Depressionen zu verspüren (19).

Aus den Ergebnissen der prospektiven klinischen Beobachtungsstudien des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) zum AE-QoL lässt sich für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen für den AE-QoL-Gesamtscore und den Einzelscore Funktion ableiten. Das Ausmaß hinsichtlich des AE-QoL-Gesamtscores wird dabei als **beträchtlich** eingeschätzt, da eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte **deutliche** Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Hinsichtlich des AE-QoL Einzelscores Funktion wird das Ausmaß des Zusatznutzens als **erheblich** bewertet, vor dem Hintergrund der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten **großen** Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3.

Unter Berücksichtigung der vorgelegten Ergebnisse zu den AE-QoL Einzelscores Fatigue und Stimmung, Angst und Scham sowie Ernährung lässt sich zusammenfassend für die Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Zusatznutzen** für die Prophylaxe mit Lanadelumab gegenüber der Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH ableiten, der in der Gesamtschau **in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar** ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Nutzendimension Nebenwirkungen

Basierend auf den Daten der placebokontrollierten HELP-Studie kam der G-BA mit Beschluss vom 1. August 2019 zu dem Ergebnis, dass die Lanadelumab-Therapie nicht mit einem größeren Schaden für die Patienten einhergeht (14).

Die in der PATCH-Studie aufgetretenen statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten Lanadelumab (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) bzw. zuungunsten Lanadelumab (unerwünschte Ereignisse) werden aufgrund der beschriebenen Diskrepanzen als nicht aussagekräftig zur Ableitung eines potenziellen Zusatznutzens oder Schadens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der C1-INH-Prophylaxe bewertet.

Es ist folglich kein Anhaltspunkt auf einen zusätzlichen Schaden durch Lanadelumab abzuleiten.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens

Aufgrund der in den drei eingeschlossenen nicht-randomisierten vergleichenden Studien (PATCH, Prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm, HELP *post-hoc* Auswertung) erzielten Ergebnisse zu den Endpunkten HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken sowie HAE-Attackenfreiheit, unterstützt durch die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des dargelegten Nebenwirkungsprofils lässt sich in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Lanadelumab gegenüber einer Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH nachweisen:

Der Zusatznutzen der Behandlung mit Lanadelumab stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie **bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3** dar, insbesondere weil eine **Abschwächung schwerwiegender Symptome** und eine **für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung** erreicht wird.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Das vorliegende Dossier umfasst die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lanadelumab (Takhzyro®) für Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einem C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) zur HAE-Langzeitprophylaxe.

Lanadelumab wurde am 09. Oktober 2015 durch die Europäische Kommission zu einem OD als Prophylaxe von HAE erklärt. Der OD-Status wurde am 26. Oktober 2018 durch das COMP bestätigt (1). Lanadelumab hat bereits ein Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen, im Rahmen dessen ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt wurde (Beschluss vom 01.08.2019) (13, 14). Takeda wurde mit Schreiben vom 03. Februar 2021 aufgrund der Überschreitung der sog. 50 Millionen Euro Umsatzgrenze (§ 35a Abs. 1 S. 12 SGB V) innerhalb von zwölf aufeinanderfolgenden Monaten zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. Mai 2021 aufgefordert, zur Neubewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einer HAE-Langzeitprophylaxe mit C1-INH.

Patientenpopulation

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Lanadelumab (Takhzyro®) umfasst Patienten ab 12 Jahren mit routinemäßiger Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) (1).

Intervention

Das zu bewertende Arzneimittel Lanadelumab (Takhzyro®) wird gemäß Zulassung mit einer Anfangsdosis von 300 mg alle zwei Wochen angewendet. Bei Patienten, die unter einer Behandlung attackenfrei sind, kann eine Dosisreduktion auf 300 mg alle vier Wochen in Erwägung gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit geringem Körpergewicht (1).

Vergleichstherapie

Der G-BA hat in einem Beratungsgespräch am 24.01.2018 (Beratungsanforderung 2017-B-279) für das vorliegende Anwendungsgebiet von Lanadelumab (Takhzyro®) eine Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (2).

In Deutschland sind zwei Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff C1-INH im Vertrieb, die zur HAE-Langzeitprophylaxe zugelassen sind, Cinryze 500 I.E.® und Berinert 2000/3000®:

Cinryze 500 I.E.® zur intravenösen Anwendung ist zugelassen zur Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (sechs Jahre und älter) mit schweren und wiederkehrenden HAE-Attacken, bei denen orale prophylaktische Behandlungen nicht vertragen werden oder keinen ausreichenden Schutz bieten, oder bei Patienten, die sich mit wiederholten Akutbehandlungen nur unzureichend therapieren lassen. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis für die Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken 1.000 I.E. alle 3 oder 4 Tage per intravenöser Injektion; das Dosierungsintervall ist gegebenenfalls an das individuelle Ansprechen anzupassen. (3)

Berinert 2000/3000® ist als subkutane Injektion zugelassen zur Prävention von rezidivierenden hereditären Angioödemattacken bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel. Die empfohlene Dosis von Berinert zur subkutanen Injektion beträgt 60 I.E./kg Körpergewicht zweimal in der Woche (alle 3 – 4 Tage). (4)

Endpunkte

Der Zusatznutzen wird unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

Im Indikationsgebiet hereditäres Angioödem sind folgende Parameter patientenrelevant:

MortalitätMorbidität

- HAE-Attacken einschl.

- HAE-Attacken
- laryngeale HAE-Attacken
- HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern
- Reduktion der HAE-Attackenrate
- HAE-Attackenfreiheit
- Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem Angioedema Quality of Life Instrument (AE-QoL)

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE, die zum Abbruch führen
- UE, die zum Tod führen

Aufgrund der chronischen Natur der zugrundeliegenden Erkrankung ist eine ausreichend lange Beobachtungsdauer zur Endpunkterhebung von mindestens 24 Wochen erforderlich.

Studientypen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen des Wirkstoffs Lanadelumab (Takhzyro®) wird anhand der verfügbaren klinischen Evidenz ermittelt, die einen Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab mit der von C1-INH beschreibt. Eine Einschränkung relevanter Studien hinsichtlich des Studientyps wird nicht vorgenommen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Das vorliegende Dossier umfasst die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lanadelumab (Takhzyro®) für Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie HAE-Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH.

Relevante Studien und Untersuchungen für die Nutzenbewertung müssen demzufolge die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen:

Tabelle 4-5: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – medizinischer Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Patienten (ab 12 Jahren) mit wiederkehrenden HAE-Attacken (für die eine routinemäßige Prophylaxe indiziert ist)	Abweichende Studienpopulation	Gemäß Lanadelumab Fachinformation (1)
2	Intervention	Behandlung mit Lanadelumab in zulassungskonformer Anwendung	Andere Intervention	Zu bewertendes Arzneimittel Anwendung gemäß Fachinformation (1)
3	Vergleichstherapie	HAE-Langzeitprophylaxe mit C1-INH in zulassungskonformer Anwendung	Abweichende Vergleichstherapie	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA (2) Anwendung gemäß Fachinformation [(3) oder (4)]

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Andere Endpunkte	Auswahl der Nutzendimensionen analog den Anforderungen des G-BA zur Nutzenbewertung gemäß § 5 Abs. 2 VerfO
5	Studientyp	Prospektive, vergleichende interventionelle klinische Studien	Retrospektive Studien, Nicht-interventionelle Studien, Case Reports, Tierstudien, PK-Studien	Einschluss aller prospektiver vergleichender klinischer Evidenz mit interventioneller Studiendurchführung
6	Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen
7	Publikationstyp^a	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur vergleichenden Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. ClinicalTrials.gov) können im Rahmen der Studienregistersuche ebenfalls berücksichtigt werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

Das vorliegende Dossier umfasst die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lanadelumab (Takhzyro®) für Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie HAE-Langzeitprophylaxe mit C1-INH.

Die Informationsbeschaffung umfasst mehrere systematische Recherchen nach Daten aus klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lanadelumab und/oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH.

Hierfür wurde zunächst nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht, ohne Einschränkung hinsichtlich der Vergleichsintervention. Die Informationsbeschaffung für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abschnitt 4.3.1.1 dargestellt.

Die identifizierte pivotale placebokontrollierte Studie HELP wurde auf erfolgte Datenerhebungen hin untersucht, die als Basis für eine vergleichende Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer HAE-Langzeitprophylaxe von Lanadelumab gegenüber C1-INH Analyse entsprechend der Kriterien in Tabelle 4-5 erlauben. Die Identifizierung der *post-hoc* Auswertung der HELP-Studie findet sich als Studie des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen der Informationsbeschaffung für nicht-randomisierte vergleichende Studien, siehe Abschnitt 4.3.2.2.1.

Des Weiteren wurde systematisch nach Studien gesucht, die für einen adjustierten indirekten Vergleich basierend auf RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie über einen gemeinsamen Brückenkomparator, z.B. Placebo, geeignet sind. Die Informationsbeschaffung ist in Abschnitt 4.3.2.1.1 dokumentiert.

Im nächsten Schritt wurde eine systematische Recherche nach nicht-randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt, die geeignete klinische Daten zur Beantwortung der Fragestellung gemäß den Kriterien in Tabelle 4-5 enthalten. Diese Suche diente der Identifizierung jeglicher prospektiver Studien, die einen nicht-randomisierten klinischen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH beschreiben. Diese Suche ergab neben der zuvor genannten *post-hoc*-Auswertung der HELP-Studie zwei weitere Treffer: Die Takeda-gesponsorte Studie PATCH sowie eine prospektive Real Life Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020).

Die Informationsbeschaffung und die identifizierten nicht-randomisierten vergleichenden Studien sind in Abschnitt 4.3.2.2.1 dokumentiert.

Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass der Studienplanung der PATCH-Studie ebenfalls eine systematische Informationsbeschaffung zugrunde lag, um die verfügbare klinische Evidenz aus weiteren Untersuchungen mit entweder dem zu bewertenden Arzneimittel oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie, für die Zugang zu den patientenindividuellen Studiendaten besteht, für die Generierung neuer vergleichender Evidenz zum Zwecke der Nutzenbewertung heranzuziehen. Die Informationsbeschaffung für die PATCH-Studie wird im Rahmen der Studienbeschreibung unter Abschnitt 4.3.2.2.1 ausgeführt.

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 22.02.2021). Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und in der Datenbank Cochrane Clinical Trials nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde in Übereinstimmung mit dem Entwurf zur Version 6 des IQWiG-Methodenpapiers auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt (23). Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® der validierte und in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) empfohlene Wong-Filter (24) verwendet. In MEDLINE® wurde zudem der Cochrane Filter für RCT (25) eingesetzt. Bei der Recherche wurde der Suchzeitraum nicht eingeschränkt, um möglichst die gesamte verfügbare Evidenz aus klinischen Studien zu erfassen. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben. Die Selektion der Suchergebnisse erfolgte nach der in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebenen Vorgehensweise, um relevante Studien entsprechend den in Tabelle 4-5 dargestellten Kriterien zu identifizieren. Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1 bzw. in Abschnitt 4.3.2.1.1 dargestellt.

Zur Identifizierung von nicht-randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lanadelumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 22.02.2021). Diese Suche diente der Identifizierung jeglicher prospektiver Studien, die einen nicht-randomisierten klinischen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH beschreiben. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und in der Datenbank Cochrane Clinical Trials nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde in Übereinstimmung mit dem Entwurf zur Version 6 des IQWiG-Methodenpapiers auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt (23). Für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel wurde aufgrund der insgesamt geringen Trefferzahl in den Datenbanken keine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps getroffen und alle klinischen Studien einbezogen. Hinsichtlich des Studientyps wurden alle klinischen Studien einbezogen und kein Filter eingesetzt. Bei der Recherche wurde der Suchzeitraum nicht eingeschränkt, um möglichst die gesamte verfügbare Evidenz aus klinischen Studien zu erfassen. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben. Die Selektion der Suchergebnisse erfolgte nach der in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebenen

Vorgehensweise, um relevante Studien entsprechend den in Tabelle 4-5 dargestellten Kriterien zu identifizieren. Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.2.2.1 dargestellt.

Zur Identifizierung von geeigneten Datenquellen für die PATCH-Studie wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lanadelumab bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH durchgeführt (Suchzeitpunkt: 22.02.2021). Diese Suche diente der Identifizierung jeglicher prospektiver Studien, die aufgrund der Verfügbarkeit von patientenindividuellen Daten für die Generierung neuer vergleichender Evidenz zum zu bewertenden Arzneimittel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Zwecke der Nutzenbewertung geeignet sind. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und in der Datenbank Cochrane Clinical Trials nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde in Übereinstimmung mit dem Entwurf zur Version 6 des IQWiG-Methodenpapiers auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt (23). Für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel wurde aufgrund der insgesamt geringen Trefferzahl in den Datenbanken keine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps getroffen und alle klinischen Studien einbezogen. Für die Suche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH wurde der vom IQWiG entwickelte Waffenschmidt-Filter (26) für die Einschränkung auf nicht randomisierte klinische Studien eingesetzt. Hinsichtlich des Studientyps wurden alle klinischen Studien einbezogen und kein Filter eingesetzt. Bei der Recherche wurde der Suchzeitraum nicht eingeschränkt, um möglichst die gesamte verfügbare Evidenz aus klinischen Studien zu erfassen. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben. Die Ergebnisse der Recherche werden im Rahmen der Studienbeschreibung unter Abschnitt 4.3.2.2.1 ausgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Für die Identifizierung von relevanten RCT und nicht-randomisierten vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und/oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie von weiteren Untersuchungen als geeignete Datenquellen für die PATCH-Studie wurden die Studienregister [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) und ICTRP Search Portal (www.who.int/ictip) nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen relevanten Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 22.02.2021). Die Selektion der Suchergebnisse erfolgte nach den in Tabelle 4-5 dargestellten Kriterien, nach der in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebenen Vorgehensweise. Die Ergebnisse der Recherche sind in den Abschnitten 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1 bzw. 4.3.2.2.2.1 dargestellt.

In einem Folgeschritt wurde in der Datenbank des AMIce (<https://portal.dimdi.de/amguifree/>) sowie über das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach Studienergebnisberichten relevanter Studien gesucht. Die Selektion der Suchergebnisse erfolgte nach der in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebenen

Vorgehensweise, um relevante Studien entsprechend den in Tabelle 4-5 dargestellten Kriterien zu identifizieren.

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregisterrecherchen sind in den Abschnitten 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1 bzw. 4.3.2.2.2.1 dargestellt. Die detaillierten Suchstrategien für die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR und ICTRP Search Portal Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Höm H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde hinsichtlich relevanter Studien durchsucht, die im Rahmen von Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V veröffentlicht wurden durchsucht (Suchzeitpunkt: 22.02.2021). Die Selektion der Suchergebnisse erfolgte nach der in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebenen Vorgehensweise, um relevante Studien entsprechend den in Tabelle 4-5 dargestellten Kriterien zu identifizieren.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind in den Abschnitten 4.3.1.1, 4.3.2.1.1 bzw. 4.3.2.2.1 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische Literaturrecherche

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 hin überprüft. Wie zuvor in Abschnitt 4.2.3 angemerkt, wurde die Suche in mehreren systematische Recherchen durchgeführt, 1) um RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zu identifizieren, 2) um RCT zu identifizieren, die potenziell für einen adjustierten indirekten Vergleich in Frage kommen, 3) zur Identifikation nicht-randomisierter vergleichender Studien, und 4) als systematische Suche nach weiteren Untersuchungen, die geeignete patientenindividuelle Daten zur Beantwortung der Fragestellung liefern können. Für jeden Rechenschritte wurden zunächst Publikationen ausgeschlossen, deren Titel oder Zusammenfassung eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Anschließend wurden die im ersten Schritt nicht ausgeschlossenen Publikationen im Volltext gesichtet und erneut anhand Ein- und Ausschlusskriterien ein- oder ausgeschlossen. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der jeweiligen Recherche (siehe Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1 bzw. 4.3.2.2) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern

Die aus der Registersuche zusammengestellten Feldeinträge wurden von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet und auf ihre Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 hin geprüft. In einem ersten Schritt wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. Studien, die beide Bewerter anhand des Titels als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Registereintrags auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Anschließend erfolgte

eine Suche nach Studienergebnisberichten der eingeschlossenen Studien in den Studienergebnisdatenbanken von AMIS und EMA clinical data.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche auf der Internetseite des G-BA identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 hin geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung der Recherchekriterien (siehe Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1 bzw. 4.3.2.2) wurden relevante Unterlagen des betreffenden Nutzenbewertungsverfahrens herangezogen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise der relevanten Studien und Untersuchungen erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotential auf Studienebene

Die Bestimmung des Verzerrungspotentials der präsentierten nicht-randomisierten Studien erfolgte hinsichtlich der zeitlichen Parallelität der Gruppen, der Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. der adäquaten Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren sowie der Verblindung von Studienteilnehmern und Behandlern. In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials der RCT flossen die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppeneinteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und behandelten Personen ein.

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

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist für jede einbezogene Studie in Anhang 4-F dokumentiert.

Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden neben der Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene weiterhin Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzen des ITT-Prinzips, zur Prüfung auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie weitere potenziell verzerrende Aspekte bewertet. Die dargestellten Daten wurden hinsichtlich ihrer Konsistenz, der Plausibilität der getätigten Aussagen und der Angemessenheit der statistischen Verfahren geprüft. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene ist für jede einbezogene Studie in Anhang 4-F dokumentiert.

Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt die Kategorisierung der Ergebnissicherheit auf Studien- und Endpunktebene in hoch, mäßig und gering. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht-randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet, sodass die resultierende Evidenz lediglich einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bieten kann.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Der Nachweis des Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber einer HAE-Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH erfolgt primär auf Basis der zum Zwecke der Nutzenbewertung durchgeführten Studie PATCH („PATient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro® vs. Cinryze® based on CHANGE and HELP studies“). Bei der PATCH-Studie handelt es sich um eine zum Zwecke der Nutzenbewertung generierten nicht randomisierten sondern Confounder-adjustierten vergleichenden Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab gegenüber einer Langzeitprophylaxe mit C1-INH.

Die PATCH Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab mit der von C1-INH unter Adjustierung für die zuvor identifizierten Confounder, basierend auf unabhängig voneinander erhobenen patientenindividuellen Daten aus Takeda-gesponsorten klinischen Studien. Ziel war es, durch die Adjustierung nach Confoundern eine Gegenüberstellung der Therapieeffekte zur Wirksamkeit und Sicherheit unter Gewährleistung einer strukturellen Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen durchzuführen, für möglichst viele der patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet und über einen einheitlichen Beobachtungszeitraum von 182 Tagen. Die Planung und Durchführung der PATCH-Studie erfolgte unter Berücksichtigung der vom IQWiG veröffentlichten methodischen Anforderungen für die Generierung neuer Evidenz zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [IQWiG Rapid Report A19-43 „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (9)], auch wenn im vorliegenden Dossier die Datengrundlage klinische Studien bilden und nicht versorgungsnahe Daten: Auf Seiten Lanadelumab sind es die RCT HELP (siehe Abschnitt 4.3.1.2) sowie die Extensionsstudie HELP Open-Label Extension (HELP-OLE); für C1-INH liegen geeignete patientenindividuelle Studiendaten vor aus der offenen Fortsetzungsstudie CHANGE-3 (LEVP 2006-4) und der Zulassungsstudie CHANGE-1 Part B, auch wenn letztere selbst aufgrund der zu kurzen Beobachtungsdauer nicht relevant ist.

Darüber hinaus werden zwei Prä-Post-Untersuchungen als weitere nicht-randomisierte vergleichende Studien vorgelegt, wovon es sich einerseits um eine prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm handelt sowie um eine *post hoc*-Auswertung der Lanadelumab-Zulassungsstudie HELP. Bei der Ableitung des Zusatznutzens von Lanadelumab wird auch die Zulassungsstudie HELP referenziert.

Das Design und die Methodik der PATCH-Studie sowie der prospektiven Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm wurden aus den jeweiligen Studienprotokollen, Studienberichten und/oder Primärpublikationen extrahiert. Die Studienbeschreibung inklusive der Darstellung des Patientenflusses im Flussdiagramm ist in Anhang 4-E hinterlegt.

Die PATCH-Studie und die prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm werden anhand der Items 2 bis 15 des TREND-Statements (27) in Anhang 4-E beschrieben. Neben der wissenschaftlichen Rationale für die Durchführung dieser Studie wurden Angaben zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl und Beschreibung der Studienteilnehmer) gemacht.

Die Informationen der RCT HELP wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 (28) in Anhang 4-E beschrieben. Hier wurden Angaben zum Studienziel, zur Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl und Beschreibung der Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber einer HAE-Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH erfolgt primär auf Basis der nicht randomisierten sondern Confounder-adjustierten vergleichenden Untersuchung PATCH („PATient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro® vs. Cinryze® based on CHANGE and HELP studies“) auf Basis der patientenindividuellen Studiendaten aus den Studien HELP (siehe Abschnitt 4.3.1.2) und der Extensionsstudie HELP Open-Label Extension (HELP-OLE) für Lanadelumab sowie aus der offenen Fortsetzungsstudie CHANGE-3 (LEVP 2006-4) für C1-INH.

Darüber hinaus werden zwei weitere nicht-randomisierte vergleichende Studien vorgelegt, wobei es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm handelt sowie um eine *post hoc*-Auswertung der Lanadelumab-Zulassungsstudie HELP. Bei der Ableitung des Zusatznutzens von Lanadelumab wird auch auf die Ergebnisse der Zulassungsstudie HELP Bezug genommen.

Patientencharakteristika

Basierend auf den in den Studien HELP, HELP-OLE und CHANGE-3 erhobenen Daten ergibt sich für die PATCH-Studie eine Beschreibung der eingeschlossenen Patienten anhand der Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Attackenrate zu Studienbeginn
- Vorherige Langzeitprophylaxe (LTP)

Prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020)

Die in die prospektive Real Life Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm eingeschlossenen Patienten wurden anhand der Parameter

- Geschlecht,
- Alter,
- HAE-Typ und
- vorherige Langzeitprophylaxe mit C1-INH

charakterisiert (29).

HELP Post-hoc Auswertung

In der Zulassungsstudie HELP wurden unter anderem folgende Patientencharakteristika erhoben (7):

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

Das Krankheitsbild der Studienteilnehmer wird durch folgende erhobene Charakteristika abgebildet:

- Alter beim Eintreten der Symptome
- HAE-Typ
- Anamnese laryngealer Attacken
- primäre Stelle der Attacke (kombiniert)
- Anzahl an Attacken im letzten Monat / in den letzten drei / in den letzten 12 Monaten
- Attackenrate in der Run-in Periode

- vorherige Langzeitprophylaxe (LTP)

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden die im Folgenden dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen berücksichtigt. Endpunkte zur Mortalität wurden nicht erhoben.

Morbidität

Die Erfassung der Morbidität erfolgte anhand folgender Endpunkte:

- Anzahl an HAE-Attacken
 - Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken
 - Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine akute Therapie erfordern
 - Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken
 - Anzahl an moderaten bis schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken
- Reduktion von HAE-Attacken
 - Erreichen einer $\geq 50\%$ Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken
 - Erreichen einer $\geq 90\%$ Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken
- HAE-Attackenfreiheit
 - Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase

Die Endpunkte Anzahl von HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken und HAE-Attackenfreiheit werden in der folgenden Beschreibung zusammengefasst, da sich alle Endpunkte auf das Auftreten von HAE-Attacken beziehen.

Operationalisierung der HAE-Attacken

Die Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunktes HAE-Attacken in der PATCH-Studie beruht auf folgender Operationalisierung in den zugrundeliegenden klinischen Studien HELP, HELP-OLE und CHANGE-3:

HELP und HELP-OLE

In der HELP-Studie ebenso wie in der Extensionsstudie HELP-OLE wurden die Attacken in Übereinstimmung mit der „HAE Attack Assessment and Reporting Procedure“ (HAARP) (30) bewertet. Anhand dieses im jeweiligen Studienprotokoll festgelegten Bewertungs- und Berichtsstandards ist eine einheitliche Definition einer HAE-Attacke gegeben. Zudem kann anhand der HAARP-Kriterien gewährleistet werden, dass es sich bei Patienten-bewerteten Ereignissen tatsächlich um HAE-Attacken handelt. Um als HAE-Attacke bestätigt werden zu können, müssen laut HAARP Symptome oder Anzeichen, die auf eine HAE-Attacke hinweisen an mindestens einer dieser Stellen auftreten:

- peripheres Angioödem
- abdominales Angioödem
- laryngeales Angioödem

Auch bei Vorhandensein von Symptomen kann der Prüfarzt entscheiden, dass es sich bei einem Ereignis nicht um eine HAE-Attacke handelt, falls Symptome auftreten, die dieser Diagnose stark widersprechen. Dies kann zum Beispiel das Auftreten von zu HAE-Attacken widersprüchlichen Symptomen (z. B. Urtikaria) oder ein ungewöhnliches langes Anhalten der Attacke (z. B. länger als sieben Tage) sein. Auch das Vorhandensein einer alternativen Ätiologie des Ereignisses (z. B. abdominale Symptome, die auf einen Ausbruch einer viralen Gastroenteritis im Haushalt des Studienteilnehmers zurückzuführen sind), kann dazu führen, dass trotz oben genannter Symptome die Diagnose einer HAE-Attacke nicht bestätigt wird (6).

Das medizinische Personal im Rahmen der HELP- und HELP-OLE-Studie wurde vor der Screening-Phase in Bezug auf die Anwendung der HAARP-Kriterien geschult. Während der Screening-Phase wurden auch die Studienteilnehmer sowie Betreuungspersonen von Minderjährigen in der Identifikation von HAE-Symptomen sowie über die Anforderungen der Berichterstattung von Attacken geschult. Dabei wurden stets folgende Punkte von den Studienteilnehmern an das medizinische Personal übermittelt (6):

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

Zudem wurde vom medizinischen Personal die Schwere der Attacke festgehalten (6):

- 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

Damit kurz hintereinander auftretende HAE-Attacken als zwei unterschiedliche Attacken gezählt werden, müssen 24 Stunden zwischen den HAE-Symptomen liegen. HAE-Attacken mussten im Rahmen der HELP-Studie innerhalb von 72 Stunden an das Studienzentrum gemeldet werden. HAE-Attacken werden während der gesamten HELP- bzw. HELP-OLE-Studie auch zusätzlich als UE aufgeführt (6).

HAE-Attacken wurden nicht nur im gesamten Screening-Zeitraum, der Run-in Periode und des gesamten Behandlungszeitraums aufgezeichnet, sondern auch als wichtige Information zur HAE-Anamnese in den letzten 12, 3 und 1 Monat vor Studieneinschluss erhoben. Während des Behandlungszeitraums der HELP-Studie wurden die HAE-Attacken an Tag 0, 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140, 154, 168 und 182 dokumentiert. In der Extensionsstudie HELP-OLE wurden HAE-Attacken zu den selben Zeitpunkten wie in der HELP-Studie erhoben sowie darüber hinaus an den Tagen 196, 210, 224, 238, 252, 266, 280, 294, 308, 322, 336, 350 und 364. Zusätzlich wurden die Teilnehmer oder deren Betreuungspersonen zwischen den Studienbesuchen oder sieben Tage nach dem letzten Besuch kontaktiert, um abzufragen ob in der Zwischenzeit HAE-Attacken stattgefunden haben, die noch nicht gemeldet wurden.

CHANGE-3

Die C1-INH-Studie CHANGE-3 wurde im Zeitraum 2006 bis 2009 und somit vor Entwicklung der HAARP Kriterien durchgeführt. Anhand des im Studienprotokolls festgelegten Bewertungs- und Berichtsstandards ist dennoch eine einheitliche und zu den HELP-Studien vergleichbare Definition einer HAE-Attacke gegeben. Die Erfassung der HAE-Attacken erfolgte anhand der folgenden Parameter (31):

- Beginn und Ende der HAE-Attacke
- Symptome der HAE-Attacke (inklusive der Lokalisation)
- Schwere der HAE-Attacke
- Dauer der HAE-Attacke je Lokalisation, in Minuten

Die Patienten wurden bei Studieneinschluss geschult, anhand eines elektronischen Patiententagebuchs jeden Tag morgens die Symptome der letzten 24 Stunden zu dokumentieren. Diese Dokumentation wurde mindestens wöchentlich von geschultem Studienpersonal zur Beurteilung herangezogen, ob der Studienteilnehmer in der vergangenen Woche HAE-Attacken entwickelt hatte. Die Anzahl der HAE-Attacken umfasst alle HAE-

Attacken während der Behandlung, unabhängig davon, ob der Patient open-label C1-INH erhalten hat oder nicht. Eine HAE-Attacke wird als einzelne Attacke definiert, sobald der Patient von einem Zustand ohne Angioödem heraus Symptome eines Angioödems entwickelte. HAE-Attacken, die sich von einer Stelle zu einer anderen hin entwickeln, werden als einzelne Attacken gezählt. HAE-Attacken, die zunächst abklingen und sich verschlechtern, bevor sie vollständig abklingen, werden als eine Attacke gezählt.

Die Lokalisation der Schwellung wurden in folgenden Kategorien erfasst:

- Abdominal
- Urogenitalbereich
- Gesicht
- Atemwege einschl. laryngeal
- Extremitäten

Die Schweregrad-Einteilung erfolgte für jede Lokalisation in die Kategorien

- Keine
- Mild
- Moderat
- Schwer

sowie ob eine Schwellung von einer Lokalisation zu einer anderen voranschritt.

Studienteilnehmer konnten eine Behandlung für die akute HAE-Attacke erhalten, sofern dies im Ermessen des Prüfarztes erforderlich ist. Sofern eine Akutvisite erfolgte, wurden folgende weitere Erhebungen durchgeführt (31):

- Krankheits- und Medikations-Anamnese
- Beurteilung unerwünschter Ereignisse
- Symptom-Rating des Patienten (einschl. Lokalisation, Schweregrad je Lokalisation, Schmerzen anhand einer visuellen Analogskala 0-100)

Im Anschluss erfolgt nach Feststellung der Vitalparameter die Open-Label-Verabreichung von C1-INH (Zeitpunkt 0) mit anschließender Symptombeobachtung: Für jede potenzielle Lokalisation mit Schwellung wird ab Zeitpunkt 0 spätestens alle 15 Minuten und für mindestens vier Stunden der Zustand erfasst als

- Abwesend jetzt und vorher
- Abwesend jetzt aber zuvor vorhanden
- Vorhanden, neue Symptomatik
- Vorhanden, Symptomatik verschlechtert oder gleich
- Vorhanden, Symptomatik verbessert

Visuelle Analogskala (VAS) 0-100

- Abdominale HAE-Attacke: Kein Schmerz (0) bis Stärkster Schmerz (100)
- HAE-Attacke im Genitalbereich: Keine Schwellung/Beschwerden (0) bis Stärkste mögliche Schwellung/Beschwerden (100)
- HAE-Attacke im Gesicht: Keine Schwellung (0) bis Stärkste mögliche Schwellung (100)
- HAE-Attacke der Atemwege: Keine Schwellung (0) bis Stärkste mögliche Schwellung (100)
- Schwellung einer Extremität: Keine Schwellung (0) bis Stärkste mögliche Schwellung (100)

Die Einstufung des wahrgenommenen Schmerzes bei gastrointestinalen HAE-Attacken erfolgte mittels Visueller Analogskala (VAS) im Bereich 0-100, wobei 0 den Zustand „kein Schmerz“ und 100 den größtmöglichen Schmerz beschrieb. Die Einteilung der Schwellung im Gesicht, der Atemwege oder an den Extremitäten erfolgte von 0 mm für keine Schwellung bis 100 mm für eine größtmögliche Schwellung. Schwellungen des Urogenitaltrakts wurden eingeteilt von 0 mm für „keine Schwellung/Beschwerden“ bis 100 mm für „größte Schwellung/Beschwerden“).

Eine substantielle Verbesserung lag vor bei mindestens drei aufeinanderfolgenden Einstufungen als „abwesend jetzt aber vorher vorhanden“ oder „vorhanden, Symptomatik verbessert“. Der Zeitpunkt des Abklingens wurde dokumentiert.

Prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020)

In der HAE-Ambulanz des Universitätsklinikums Ulm erfolgt die Dokumentation der HAE-Attacken nach Häufigkeit, Lokalisation und Schwere routinemäßig durch den geschulten Patienten mittels eines Patiententagebuchs und mit anschließender Überprüfung und Dokumentation in der Patientenakte durch einen HAE-Spezialisten (29, 32, 33)

Die Dokumentation der Lokalisation der HAE-Attacken erfolgte nach den Kategorien

- Abdominal
- Kutan
- Oberer Atem- und Verdauungstrakt

Die Einteilung des Schweregrads erfolgte gemäß der Einstufung von Caballero et al., 2013 (19) in die Kategorien

- Mild: Beschwerden sind feststellbar, aber führen nicht zur Unterbrechung der Alltagsaktivitäten
- Moderat: Beschwerden ausreichend, um Alltagsaktivitäten zu beeinträchtigen oder zu unterbrechen
- Schwer: Symptomatik führt zur Unfähigkeit zu arbeiten oder Alltagsaktivitäten nachzugehen

Die dokumentierten HAE-Attacken, einschl. der individuellen Häufigkeit der HAE-Attacken nach Lokalisation, Schweregrad und Notwendigkeit einer medizinischen Intervention, wurden jeweils als Attackenrate pro Monat kalkuliert und beziehen sich auf einen Behandlungszeitraum von jeweils sechs Monaten der betreffenden Therapie.

Reduktion der HAE-Attacken:

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

Attackenfreiheit:

Patienten, die keine HAE-Attacke im gesamten Beobachtungszeitraum von bis zu 182 Tagen entwickelten, gelten als attackenfrei.

Patientenrelevanz:

Die Patientenrelevanz ist vor allem durch die deutliche Beeinträchtigung des Alltags der Patienten gegeben. Die HAE-Attacken können sehr schmerzhaft und im schlimmsten Fall lebensbedrohlich sein und psychische Probleme auslösen. Eine Reduzierung der Symptomatik und somit die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes sind gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (10).

Patienten-beobachtete HAE-Attacken mussten im Rahmen der eingeschlossenen Studien von einem HAE-Spezialisten bzw. Prüfarzt bestätigt werden, was zu einer objektiven Beurteilung führt.

Die Patientenrelevanz des Morbiditäts-Endpunktes HAE-Attacken wurde im vorangegangenen Bewertungsverfahren seitens des G-BA bestätigt (14).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Prospektiven Real Life Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (29, 32, 33) anhand des AE-QoL-Fragebogens erhoben und berichtet.

Operationalisierung:

Der AE-QoL-Fragebogen ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument, um symptom-spezifische Einschränkungen der Lebensqualität von erwachsenen Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem zu beurteilen (34). Die Antworten für alle 17 Fragen (Tabelle 4-6) sind als 5-Punkte-Likert-Skala gestaltet, mit den Antwortmöglichkeiten 1 (nie), 2 (selten), 3 (gelegentlich), 4 (oft) und 5 (sehr oft). Es wird ein Gesamtscore und vier Einzelscores für die Domänen Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung berechnet.

Tabelle 4-6: Domänen und Items des AE-QoL

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

Domäne	Item-Nummer	Item
	10	Fühlen Sie sich niedergeschlagen?
Ernährung	11	Müssen Sie sich bei der Auswahl an Speisen und Getränken einschränken?
Angst/Scham	12	Belasten Sie die Schwellungen, die durch die Erkrankung auf Ihrem Körper erscheinen?
	13	Haben Sie Angst, es könnte plötzlich eine Schwellung auftreten?
	14	Haben Sie Angst, die Häufigkeit der Schwellungen könnte zunehmen?
	15	Schämen Sie sich aufgrund der wiederkehrenden Schwellungen öffentliche Orte aufzusuchen?
	16	Machen Sie die wiederkehrenden Schwellungen verlegen oder befangen?
	17	Haben Sie Angst, die Behandlung der wiederkehrenden Schwellungen könnte langfristig negative Auswirkungen für Sie haben?
Quelle: Weller et al., 2012 (34). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der Gesamtscore des AE-QoL setzt sich aus dem Mittelwert aller Items und die Einzelscores aus den Mittelwerten der Items der jeweiligen Domäne zusammen. Die Gesamtscores und Einzelscores der jeweiligen Domänen werden schließlich in Prozente umgerechnet (0-100 %). Höhere Werte weisen auf eine größere Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Erkrankung hin. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich durch eine Verringerung des AE-QoL. Die Einzelscores wurden nicht berechnet, wenn mehr als ein Item in einer Domäne fehlt und der Gesamtscore wurde nicht berechnet, wenn mehr als 25 % der Items (> 4 Items) fehlen (34).

Die MCID (minimal clinically important difference) beschreibt Veränderungen eines Scores im Rahmen einer Intervention, wobei das Ausmaß der Veränderung bedeutungsvoll für den Patienten ist. Die MCID des AE-QoL-Gesamtscores wurde anhand von 278 Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem ermittelt und beträgt sechs Punkte (35).

In der Prospektiven Real Life Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm ((29, 32, 33)) wurde der AE-QoL von den Studienteilnehmern vor Umstellung auf Lanadelumab sowie nach einer sechsmonatigen Behandlung mit Lanadelumab 300 mg alle zwei Wochen ausgefüllt. Da die Dokumentation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels AE-QoL routinemäßig in regulären Intervallen sowie bei Behandlungsumstellungen erfasst wurde, lagen für die Studienteilnehmer auch entsprechende Erhebungen zu vorherigen Behandlungsperioden mit Bedarfsmedikation und/oder Langzeitprophylaxe mit C1-INH vor. Die dokumentierten Werte des AE-QoL-Gesamtscores sowie der AE-QoL-Einzelscores beziehen sich auf einen Behandlungszeitraum von jeweils sechs Monaten der betreffenden Therapie.

Patientenrelevanz:

Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dient der Bestimmung und Überwachung der Krankheitslast (36). Der AE-QoL bewertet den Einfluss der Krankheit auf verschiedene Aspekte des Lebens der Patienten, anstatt nur die Symptome der Patienten zu beurteilen. Im Vergleich zu allgemeinen Instrumenten wie dem SF-36, bei dem keine Spezifität für bestimmte Erkrankungen vorhanden ist, ist die Patientenrelevanz von krankheits-spezifischen Fragebögen deutlich höher (34). Da der AE-QoL an mehreren Zeitpunkten während der Behandlung von den Patienten ausgefüllt wurde, kann der AE-QoL verwendet werden, um eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu bewerten. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (10).

Die Patientenrelevanz der mittels AE-QoL erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde im vorangegangenen Bewertungsverfahren seitens des G-BA bestätigt (14).

Validierung:

Die Entwicklung und Validierung erfolgte bei 120 Patienten mit wiederkehrenden Angioödem, einschließlich Patienten mit HAE. Der AE-QoL wurde in der Patientenkohorte validiert und auf Zuverlässigkeit sowie Einflussfaktoren hin überprüft (34). Zudem wurde eine MCID bestimmt (35).

Der Fragebogen stand den Studienteilnehmern in der jeweiligen Landessprache zur Verfügung (37). In einigen randomisierten Studien von Bradykinin-vermittelten und Mastzell-vermittelten Angioödem (38-42) sowie in der klinischen Praxis wurde und wird der AE-QoL bereits verwendet. Zudem empfiehlt die EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Leitlinie den AE-QoL, um die Einschränkungen der Lebenserwartung zu erheben und die Krankheitsaktivität zu überwachen (43). Der AE-QoL ist nur für Erwachsene validiert (34). Die Validität des Fragebogens für Patienten unter 18 Jahren ist bestmöglich gewährleistet, da Betreuungspersonen die jungen Studienteilnehmer bei der Beantwortung des Fragebogens unterstützen. In der HELP-Studie waren nur 10 von 125 (8 %) Studienteilnehmern jünger als 18 Jahre (7), und in der Prospektiven Real Life Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (29, 32, 33) keiner der Patienten, weshalb die Verzerrung der Ergebnisse als gering eingeschätzt wird.

Die Rücklaufquote in der HELP-Studie lag bei allen Studienarmen und zu allen Zeitpunkten bei durchschnittlich 77,6 % (44), was eine ausreichende Aussagesicherheit der Ergebnisse gewährleistet.

Die Rücklaufquote des AE-QoL betrug in der Prospektiven Real-Life Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm 100 %, sodass eine ausreichende Aussagesicherheit der Ergebnisse gewährleistet ist. (29, 32, 33)

Nebenwirkungen

Die Darstellung von Nebenwirkungen erfolgt anhand folgender Endpunkte:

- UE
- SUE
- UE, die zum Abbruch führen

Operationalisierung:

Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wurde die Gesamtrate aller oben aufgeführten UE sowie die UE klassifiziert nach SOC und PT dargestellt. Bei der Detaildarstellung jeglicher UE wurden ausschließlich die häufigsten (>10 % oder >10 Patienten und >1 % in jedem Behandlungsarm) UE dargestellt.

Die UE wurden zu jedem Untersuchungstermin vom Prüfarzt dokumentiert. Die Dokumentation erfolgte in den HELP-Studien nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 20.0) klassifizierten PT. In der CHANGE-3 Studie erfolgte die Dokumentation nach MedDRA Version 9.0. Zusätzlich wurde die Dauer des Auftretens, die Häufigkeit, der Ausgang, der Schweregrad und die Abhängigkeit des UE vom Studienmedikament festgehalten. Es wurde außerdem vermerkt, ob es sich um ein SUE handelt, welche therapeutischen Maßnahmen ergriffen wurden sowie der Ausgang der Maßnahmen.

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

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

In den HELP-Studien [HELP und HELP-OLE] wurden HAE-Attacken auch als UE erfasst, während in der CHANGE-3 Studie protokollgemäß keine Erfassung der HAE-Attacken als UE vorgesehen war. Es wurden separate Analysen durchgeführt, bei denen HAE-Attacken nicht als Nebenwirkungen gezählt werden, weshalb eine Verzerrung durch die Erfassung von HAE-Symptomen als Nebenwirkungen ausgeschlossen ist.

Patientenrelevanz:

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und patientenrelevant gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV (10).

Die Patientenrelevanz der Auswertungen in der Nutzendimension Nebenwirkungen wurde im vorangegangenen Bewertungsverfahren seitens des G-BA bestätigt (14).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Der Nachweis des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH erfolgt primär auf Basis der zum Zwecke dieser Nutzenbewertung durchgeführten Confounder-adjustierten vergleichenden Untersuchung PATCH („PATient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro® vs. Cinryze® based on CHANGE and HELP studies“), unter Einbezug der klinischer Daten aus den Takeda-gesponsorten klinischen Studien HELP, HELP-OLE und CHANGE-3. Zudem werden zwei weitere nicht-randomisierte vergleichende Studien bzw. Untersuchungen vorgelegt, wobei es sich um eine prospektiven Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm und um eine *post-hoc* Auswertung von Datenerhebungen aus der HELP-Studie handelt.

Eine Meta-Analyse ist vor dem Hintergrund der abweichenden Methodiken der eingeschlossenen Studien bzw. Untersuchungen nicht durchführbar.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wurden im Rahmen der PATCH-Studie Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der C1-INH-Dosierung zu bewerten.

In der C1-INH-Extensionsstudie CHANGE-3 erhielten eingeschlossene Studienteilnehmer eine Dosis 1.000 I.E. C1-INH alle 3-7 Tage. Vor dem Hintergrund, dass die Dosierung gemäß Fachinformation eine Anfangsdosierung von 1.000 I.E. C1-INH alle 3 oder 4 Tage empfiehlt und das Dosierungsintervall an das individuelle Ansprechen angepasst werden kann, bildet die C1-INH-Dosierung in der Extensionsstudie CHANGE-3 grundsätzlich eine zulässige Dosierung ab. Da die Studienteilnehmer ihre individuelle C1-INH-Behandlung teilweise im Rahmen vorhergegangener klinischer Studien erhielten, kann die Frage nach einer C1-INH-Anfangsdosierung nicht abschließend geklärt werden. Da C1-INH auch zur Behandlung von akuten HAE-Attacken untersucht wurde, zugelassen ist und breit eingesetzt wird, ergeben sich weitere Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der Dosierungsempfehlungen spezifisch für eine prophylaktische Gabe. Um jedoch die spezifische Frage zu untersuchen, ob bei einer Dosierung alle 3-7 Tage in der Studie CHANGE-3 andere (geringere) Effekte unter C1-INH resultieren, verglichen mit einer beispielhaft für vier Wochen durchgeführten Anfangsdosierung alle 3 oder 4 Tage, wurde in der PATCH-Studie eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Dabei wurden für die Interventionsgruppe C1-INH diejenigen Patienten in die Auswertung einbezogen, für die mindestens sieben C1-INH-Gaben in den ersten 28 Tagen der CHANGE-3-Studienteilnahme dokumentiert waren (N=42 Patienten), was einer durchschnittlichen Dosierung in den ersten vier Wochen von 1.000 I.E. C1-INH alle 4 Tage entspricht.

Die PATCH-Sensitivitätsanalyse untersucht folglich die Wirksamkeit und Sicherheit von C1-INH bei den Patienten mit ≥ 7 Dosierungen 1.000 I.E. in den ersten 28 Tagen (N=42) verglichen mit Lanadelumab 300 mg alle zwei Wochen (N=111), über eine Behandlungsperiode von 182 Tagen und für alle patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte der PATCH-Studie:

- Anzahl HAE-Attacken

- Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken
- Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE Attacken, die eine akute Therapie erforderten
- Anzahl Prüfarzt-bestätigter laryngealer HAE-Attacken
- Reduktion von HAE-Attacken
 - Erreichen einer ≥ 50 -prozentigen Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken
 - Erreichen einer ≥ 90 -prozentigen Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken
- HAE-Attackenfreiheit

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Rahmen der PATCH-Studie war eine systematische Identifikation potenzieller Effektmodifikatoren laut statistischem Analyseplan (SAP) geplant, um diese als Confounder in der Adjustierung der Interventionsgruppen sowie für Subgruppenanalysen berücksichtigen zu können (12).

Es wurde eine systematische Evidenzrecherche durchgeführt, um Confounder zu identifizieren, die geeignet sein können, den Verlauf einer HAE-Langzeitprophylaxe zu beeinflussen. Ebenso wurde nach Triggerfaktoren gesucht, die als mögliche Auslöser von HAE-Attacken Einfluss nehmen würden auf den Ausgang hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunkts „Anzahl HAE-Attacken“. In einem dreistufigen Rechercheprozess wurde nach evidenzbasierten Leitlinienempfehlungen sowie systematischen Reviews und HTA-Berichten gesucht und es wurden die aus der Informationsbeschaffung bekannten Studien nach potenziellen Effektmodifikatoren oder Triggerfaktoren untersucht. Die bibliographische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE (Pubmed) und The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews) durchgeführt, ergänzt von einer strukturierten Freihandsuche in den Datenbanken und auf den Webseiten der folgenden Organisationen: AWMF, CMA, CADTH, DAHTA, G-I-N, Google, NGC, NICE, NORD, OrphaNet, SIGN, SMC, TRIP. Zusätzlich wurde eine Freihandsuche im world-wide-web und auf Webseiten ausgewählter Fachgesellschaften durchgeführt, die an der Erstellung der aktuellen klinischen Leitlinienempfehlungen mitgewirkt haben: American Academy of Pediatrics (AAP), Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA/AEDA), Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPAU), World Allergy Organization (WAO). Die detaillierte Beschreibung der systematischen Confounder-Recherche ist in Kapitel 9 des SAP der PATCH-Studie beschrieben. (12)

Die systematische Recherche ergab 35 relevante Publikationen, aus der die in der HAE-Langzeitprophylaxe potenziell relevanten Confounder und Triggerfaktoren extrahiert und kategorisiert wurden, um sie im nächsten Schritt zwei Experten aus der Klinik zur Validierung vorzulegen. Im Rahmen der Validierung waren die Experten aufgefordert, die identifizierten Confounder und Triggerfaktoren hinsichtlich der folgenden Fragestellungen einzuschätzen:

- Ist der identifizierte Confounder / Triggerfaktor relevant in der klinischen Versorgung? (ja/nein)
- Ist der identifizierte Confounder / Triggerfaktor relevant im Rahmen von klinischen Studien? (ja/nein)
- Wie hoch stufen Sie die Relevanz des identifizierten Confounders / Triggerfaktors ein? (sehr wichtig, weniger wichtig, nicht wichtig)

Es wurden vier Kategorien potenzieller Effektmodifikatoren (Confounder) von den klinischen Experten als relevant für die Berücksichtigung im Rahmen klinischer Studien zur Untersuchung der HAE-Prophylaxe bestätigt: Patientencharakteristika, Anamnese, Psychische Begleiterkrankungen, Chronische Begleiterkrankungen und Sonstige (siehe Tabelle 4-7):

Tabelle 4-7: Potenzielle Effektmodifikatoren (Confounder) in der HAE-Prophylaxe

Confounder Kategorie	Confounder	Ausprägung
Patientencharakteristika	Alter	<ul style="list-style-type: none"> • Pädiatrisch (< 18 Jahre) • Erwachsen (≥ 18 Jahre)
	Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich
	Abstammung	<ul style="list-style-type: none"> • Weiß / kaukasisch • Andere
Anamnese	Allgemeiner Gesundheitszustand	<ul style="list-style-type: none"> • Körpergewicht / BMI • Status der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
	Klinische Krankengeschichte	<ul style="list-style-type: none"> • Baseline HAE Attackenrate • Historische HAE Attackenrate • Baseline C1-INH Aktivität
	Vorherige HAE-Langzeitprophylaxe	<ul style="list-style-type: none"> • Ansprechen auf vorherige HAE-Prophylaxe • Art der vorherigen HAE-Prophylaxe • Ausmaß der vorherigen Prophylaxe
Psychiatrische Begleiterkrankungen	Alle Arten psychischer Erkrankungen, z.B. Angst, Depression, Panik, Stress, etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Chronische Begleiterkrankungen	Alle Arten chronischer Erkrankungen, z.B. chronische Infektionen (H. pylori), Autoimmunerkrankungen, etc.	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein

Confounder Kategorie	Confounder	Ausprägung
Sonstige	Unvorhersehbarkeit der Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Disruptivität (Störwirkung) der HAE Attacken • Unvorhersehbarkeit der HAE Attacken • Psychologisches Leid aufgrund der Unvorhersehbarkeit • Einschätzung des Patienten bzgl. der Krankheitskontrolle (Keine quantitative Ausprägungen möglich.)
	Andere	<ul style="list-style-type: none"> • Angst vor Zuordnung zum Placebo-Arm (dadurch erhöhte Attackenrate auch im Verum-Arm von verblindeten Studien möglich)
Detaillierte Beschreibung der Identifikation und Validierung möglicher Effektmodifikatoren ist dem SAP der PATCH-Studie zu entnehmen (12).		

Triggerfaktoren von HAE-Attacken wurden in fünf Kategorien ermittelt: Anwendung bestimmter Arzneimittel / -gruppen, traumatische Ereignisse, medizinische Prozeduren, Begleiterkrankungen oder -umstände sowie Stress (siehe Tabelle 4-8). Nach Einschätzung der klinischen Experten ist für diese schwer zu kontrollierenden Faktoren eine Stratifizierung oder Adjustierung in klinischen Untersuchungen jedoch nicht möglich.

Tabelle 4-8: Triggerfaktoren von HAE-Attacken

Trigger Kategorie	Triggerfaktor
Arzneimittel	ACE-Hemmer
	Sartane / AT1-Rezeptorantagonisten
	Alteplase
	Fortgesetzte thrombolytische Therapie
	Exogene Östrogenzufuhr
	DPP4-Inhibitor
	Alkoholkonsum
Trauma	Körperliches / physisches Trauma
	Verletzung
	Körperlicher Stress
	Anstrengende körperliche Aktivität / Sport

Trigger Kategorie	Triggerfaktor
	Wiederholende Arbeiten (Tippen, Gartenarbeit)
	Sexuelle Aktivität
	Geburt
Medizinische Prozeduren	Endoskopische Untersuchung
	Intubation
	Zahnmedizinische Prozedur
	Inzision
	Injektion eines Lokalanästhetikums
	Kaiserschnitt
	Assistierte Geburt (z.B. Zangen Geburt)
Begleiterkrankungen	Fiebrige Erkrankung
	Angst
	Akute Erkrankung
	Atemwegserkrankung/ Erkältung/ grippeähnliche Infektion
	Sepsis/ Infektion
	Schwangerschaft
	Stillen
Stress	Eustress
	Distress
	Psychischer Stress
	Emotionaler/ Psychologischer Stress
	Extreme Temperaturwechsel
	Nachtschicht-Arbeit
Detaillierte Beschreibung der Identifikation und Validierung möglicher Trigger für HAE-Attacken ist dem SAP der PATCH-Studie zu entnehmen (12).	

Infolge der systematischen Identifizierung und Validierung potenzieller Effektmodifikatoren und Finalisierung des statistischen Analyseplans, wurden die Studiendatensätze der einbezogenen klinischen Studien HELP und HELP-OLE auf der einen Seite (für Lanadelumab) bzw. CHANGE-3 andererseits (für C1-INH) daraufhin untersucht, welche der im Therapiegebiet HAE-Langzeitprophylaxe relevanten Confounder in den Studiendatensätzen abbildbar sind. Als Resultat dessen erlaubt die PATCH-Studie die Abbildung von sieben der identifizierten Faktoren, nach denen die Adjustierung der Interventionsgruppen in der PATCH-Studie erfolgt und deren Effekteinfluss in Subgruppenanalysen weiter untersucht wird:

- Alter (< 18 Jahre; ≥18 Jahre)

- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Abstammung (kaukasisch; andere)
- Monatliche HAE-Attackenrate zu Baseline [Attacken/4 Wochen] (< 2 ; $2 \text{ bis } < 3$; ≥ 3)
- Psychische Begleiterkrankung (ja; nein)
- Chronische Begleiterkrankung (ja; nein)
- Vorherige HAE-Langzeitprophylaxe (ja; nein)

Neben den abbildbaren Confoundern lässt sich ein weiteres Merkmal in den dokumentierten Studiendatensätzen der Baseline-Charakteristika abbilden, dessen Einfluss auf die Therapieergebnisse in einer weiteren Subgruppenanalyse untersucht wird:

- Historie laryngealer Attacken (ja; nein)

Für sämtliche Subgruppenanalysen wurden Interaktionstests durchgeführt, um zu überprüfen, ob die spezifischen Patientencharakteristika als Effektmodifikatoren für den Therapieeffekt von Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH wirken. Bei einem p-Wert unter 0,05 kann von unterschiedlichen Effekten zwischen den Subgruppen ausgegangen werden (Beleg für eine Interaktion). Eine Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 eine Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind (23). Demnach liegen Subgruppenanalysen und Interaktionstests vor für die patientenrelevanten Endpunkte Anzahl HAE-Attacken und Anzahl HAE-Attacken, die eine akute Therapie erforderten, sowie für die Operationalisierungen der Dimension Nebenwirkungen, UE und SUE.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennly AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343:d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Der Nachweis des Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber einer HAE-Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH erfolgt primär auf Basis der zum Zwecke der Nutzenbewertung durchgeführten Studie PATCH („PATient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro® vs. Cinryze® based on CHANGE and HELP studies“), bei der es sich um eine zum Zwecke der Nutzenbewertung generierten nicht randomisierten sondern Confounder-adjustierten vergleichenden Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab gegenüber einer Langzeitprophylaxe mit C1-INH handelt.

Auch wenn hierbei die Therapieeffekte hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit aus verschiedenen klinischen Studien und somit indirekt miteinander verglichen werden, wird durch die Adjustierung der patientenindividuellen Studiendaten für relevante Confounder ein Evidenzgrad deutlich oberhalb eines adjustierten indirekten Vergleichs nach anerkannten Methoden, wie z.B. nach Bucher et al., 1997, erreicht. Aus diesem Grund wird die PATCH Studie nicht als indirekter Vergleich, sondern als nicht-randomisierte vergleichende Studie eingestuft und als solche im vorliegenden Dossier präsentiert.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Stand der Informationen: 22.02.2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
DX-2930-02	Ausschluss, da die Studiendauer von 14 Tagen nicht mit der Indikation einer HAE-Langzeitprophylaxe zu vereinbaren ist.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

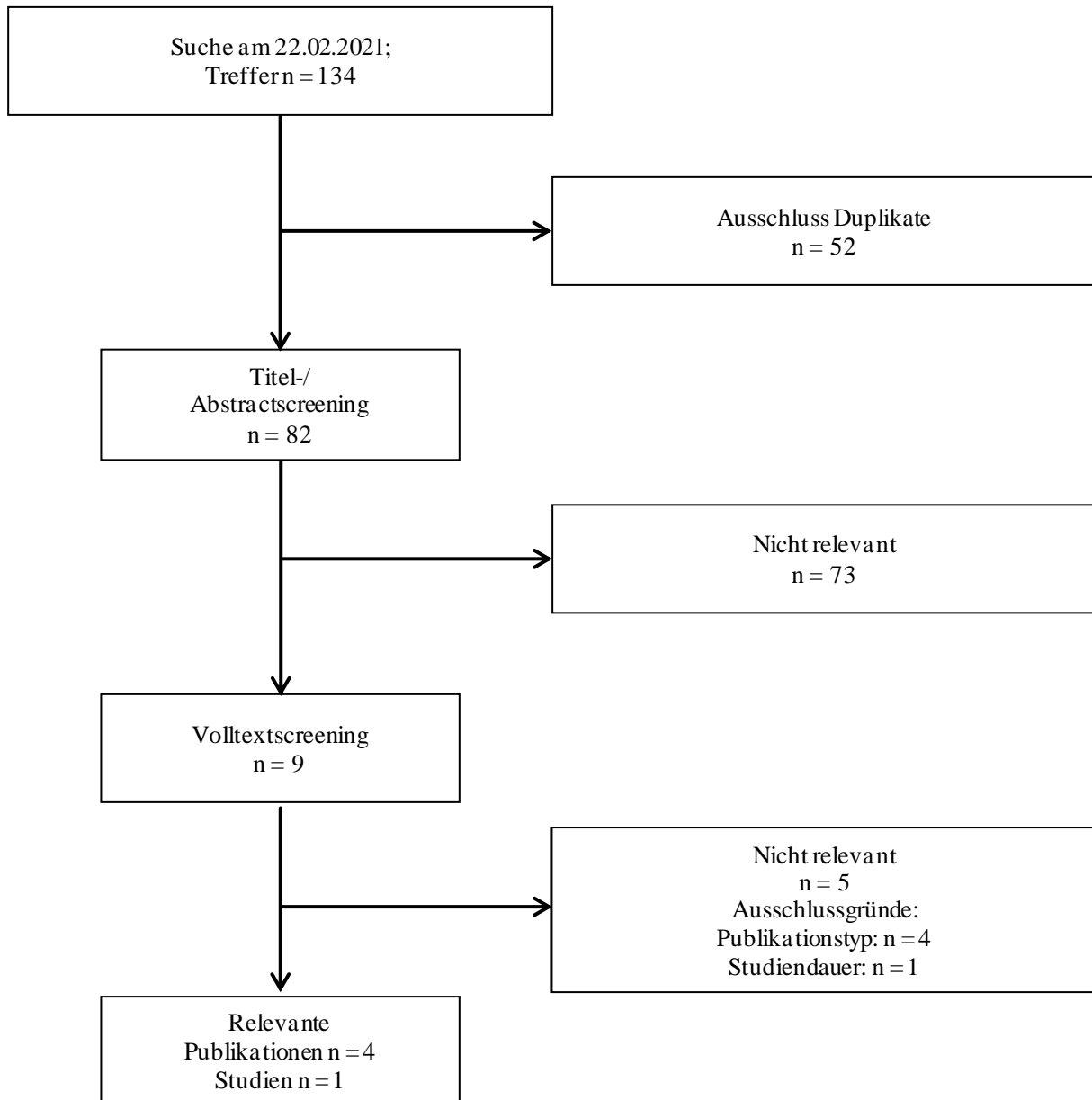


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 22.02.2021 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche ergab insgesamt 134 Treffer, wobei 52 Duplikate enthalten waren, sodass nach Duplikateliminierung 82 Treffer verblieben. Die Recherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt und die vollständige Suchstrategie ist in Anhang 4-A hinterlegt.

Nach Sichtung von Titel und Abstrakt der 82 Treffer unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2, wurden neun Treffer als relevant eingestuft und in die Volltextsichtung einbezogen. Es wurden fünf Publikationen aufgrund des Publikationstyps (n=4) und der Studiendauer (n=1) begründet ausgeschlossen. Die bibliographische Recherche ergab vier relevante Publikationen zu einer Studie (45-48). Dabei handelt es sich um die zulassungsbegründende placebokontrollierte Studie HELP.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
HELP (DX-2903-03)	ClinicalTrials.gov: (49) EU Clinical Trials Register: (50) WHOICTRP: (51, 52)	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 22.02.2021

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
HELP	Nutzenbewertung zum Wirkstoff "Lanadelumab" Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-02-01-D-420) (53) Nutzenbewertung G-BA (54) Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (55) Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung (21) Beschlusstext (13) Tragende Gründe zum Beschluss (14) Amendment zur Nutzenbewertung des G-BA (56)	Ja	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

22.02.2021

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-13: Resultierender Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
HELP	ja	ja	nein	ja (7)	ja ClinicalTrials.gov: (49) EU ClinicalTrials Register: (50) WHOICTRP: (51, 52)	ja (45, 47, 48, 57)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung. Diese umfasst Patienten über 12 Jahre mit HAE-Typ I und II. Die Charakterisierung der Intervention (Tabelle 4-15) und der Studienpopulation (Tabelle 4-16 und Tabelle 4-17) wird nachfolgend dargestellt.

Die in den folgenden Tabellen dargestellten Angaben zu Charakterisierungen der HELP-Studie wurden dem Studienprotokoll (6) und Studienbericht (7) entnommen.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HELP	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch, Phase-III	<p><u>Studienteilnehmer:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Frauen und Männer ab 12 Jahren Typ I oder Typ II HAE <p>mindestens eine Prüfarzt-bestätigte Attacke innerhalb von 4 Wochen</p>	<p>126 Teilnehmer wurden randomisiert aber nur 125 Teilnehmer erhielten mindestens eine Dosis der Studienbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lanadelumab 300 mg q2wks (n = 27) Lanadelumab 300 mg q4wks (n = 29) Lanadelumab 150 mg q4wks (n = 28) <p>Placebo (n = 41)</p>	<p>Washout (im Falle von vorheriger Langzeitprophylaxe): 2 Wochen</p> <p>Run-in Periode: 4 bis 8 Wochen</p> <p>Behandlung: 26 Wochen</p> <p>Follow-up (wenn kein Rollover in HELP-Extension stattfindet): 8 Wochen</p>	<p>41 Studienzentren in sechs Ländern (USA, Vereinigtes Königreich, Italien, Deutschland, Kanada und Jordanien)</p> <p>Zeitraum: 03.03.2016 bis 13.04.2017</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken <p><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Morbidität <ul style="list-style-type: none"> Anzahl an HAE-Attacken Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken Reduktion von HAE-Attacken HAE-Attackenfreiheit allgemeiner Gesundheitszustand gesundheitsbezogene Lebensqualität <p>UE</p>
<p>Quellen: Studienprotokoll (DX-2930-03) (6), Studienbericht (DX-2930-03) (7). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention Lanadelumab^a	Kontrolle Placebo^a
HELP	<u>Dosisgruppe 1:</u> Lanadelumab 300 mg q2wks + Behandlung von akuten HAE-Attacken	Placebo q2wks + Behandlung von akuten HAE-Attacken
	<u>Dosisgruppe 2:</u> Lanadelumab 300 mg q4wks und Placebo (um die Unterschiede zum zweiwöchigen Behandlungsarm auszugleichen) + Behandlung von akuten HAE-Attacken	
	<u>Dosisgruppe 3:</u> Lanadelumab 150 mg q4wks und Placebo (um die Unterschiede zu den anderen Behandlungsarmen auszugleichen) + Behandlung von akuten HAE-Attacken	
<p>a: Alle Patienten wurden im gleichen zeitlichen Abstand mit zwei subkutanen Injektionen behandelt, um eine Verblindung zu gewährleisten.</p> <p>Quellen: Studienprotokoll (DX-2930-03) (6), Studienbericht (DX-2930-03) (7).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitsgeschichte) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

c: Die orale Therapie beinhaltete Androgene und Antifibrinolytika.

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

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text daraufhin.

Studiendesign

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

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

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

Studienpopulation

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

Intervention

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

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

In allen Studienarmen wurden akute HAE-Attacken zusätzlich behandelt (Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel). Die verabreichte Begleitmedikation zur Behandlung von akuten HAE-Attacken erfolgte nach Maßgabe des verblindeten Arztes. Des Weiteren wurde die Art der Begleitmedikation sowie die entsprechende Dosis und Dauer während der gesamten Studie dokumentiert (58).

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

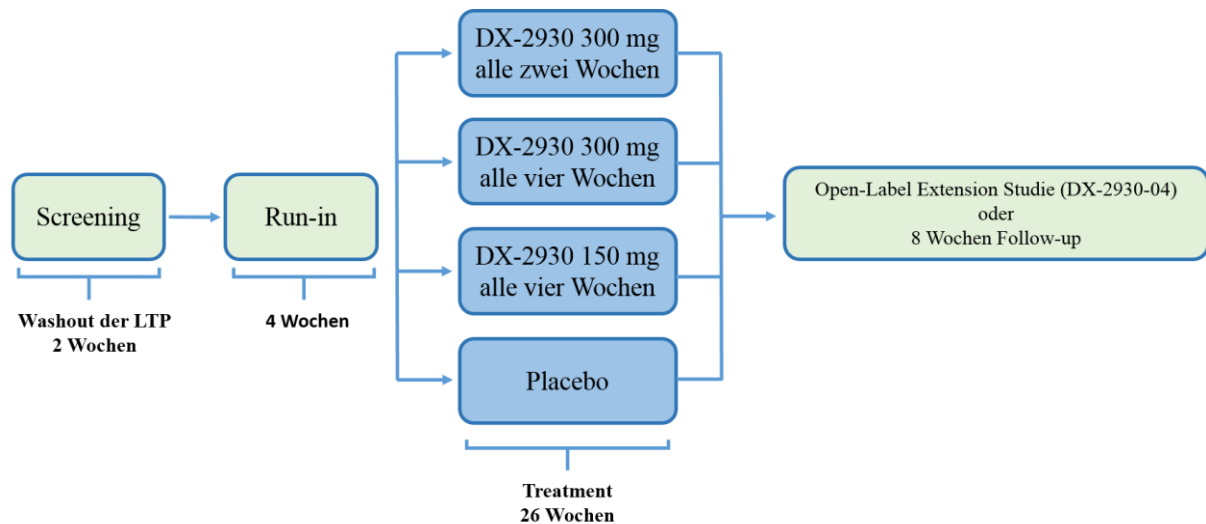


Abbildung 4-2: Studiendesign der HELP-Studie

Quelle: Studienprotokoll der HELP-Studie (6)

Endpunkte

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

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die HELP-Studie wurde in 41 verschiedenen Studienzentren in sechs verschiedenen Ländern (USA, Vereinigtes Königreich, Italien, Deutschland, Kanada und Jordanien) durchgeführt. Von 125 Teilnehmern der Studie wurden 29 Europäer (23,2 %) behandelt. 86 Teilnehmer (68,8 %) wurden in den USA, sieben Teilnehmer (5,6 %) in Kanada und drei Teilnehmer (2,4 %) in Jordanien behandelt (7). Es liegen keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen ^b
		HAE-Attacken ^a	AE-QoL	
HELP	nein	ja	ja	ja

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

4.3.1.3.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

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

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

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

4.3.1.3.2 Morbidität – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.2.1 Anzahl von HAE-Attacken

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung der Anzahl von HAE-Attacken

Studie	Operationalisierung
HELP	<p>Der Endpunkt Anzahl von HAE-Attacken wurde in der HELP-Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken vor vs. während der Behandlungsphase • Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase <p>Sensitivitätsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl an Patienten-berichteten HAE-Attacken während der Behandlungsphase ○ Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase - Tipping-Point-Analyse <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine akute Therapie erfordern • Anzahl an moderaten bis schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase • Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren • Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase <p>Patienten-beobachtete HAE-Attacken wurden stets von einem Prüfarzt bestätigt und in Übereinstimmung mit den HAARP-Kriterien (30) bewertet. Anhand dieses im Studienprotokoll festgelegten Bewertungs- und Berichtsstandards ist eine einheitliche Definition einer HAE-Attacke gegeben. Zudem kann anhand der HAARP-Kriterien gewährleistet werden, dass es sich bei Patienten-bewerteten Ereignissen tatsächlich um HAE-Attacken handelt. Um als HAE-</p>

	<p>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 • abdominales Angioödem • laryngeales Angioödem <p>Auch bei Vorhandensein von Symptomen kann der Prüfarzt entscheiden, dass es sich bei einem Ereignis nicht um eine HAE-Attacke handelt, falls Symptome auftreten, die dieser Diagnose stark widersprechen. Dies kann zum Beispiel das Auftreten von zu HAE-Attacken widersprüchlichen Symptomen (z. B. Urtikaria) oder ein ungewöhnliches langes Anhalten der Attacke (z. B. länger als sieben Tage) sein. Auch das Vorhandensein einer alternativen Ätiologie des Ereignisses (z. B. abdominale Symptome, die auf einen Ausbruch einer viralen Gastroenteritis im Haushalt des Studienteilnehmers zurückzuführen sind), kann dazu führen, dass trotz oben genannter Symptome die Diagnose einer HAE-Attacke nicht bestätigt wird.</p> <p>Das medizinische Personal wurde vor der Screening-Phase, in Bezug auf die Anwendung der HAARP-Kriterien geschult. Während der Screening-Phase wurden auch die Teilnehmer der HELP-Studie sowie Betreuungspersonen von Minderjährigen in der Identifikation von HAE-Symptomen sowie über die Anforderungen der Berichterstattung von Attacken geschult. Dabei wurden stets folgende Punkte von den Studienteilnehmern an das medizinische Personal übermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn der HAE-Attacke • Symptome der HAE-Attacke (inklusive der Lokalisation) • Einfluss der HAE-Attacke auf den Alltag • Notwendigkeit einer Hospitalisierung und/oder Aufnahme in der Notaufnahme • eingenommene Medikamente • Zeitpunkt, an dem die Attacke überwunden war <p>Zudem wurde vom medizinischen Personal die Schwere der Attacke festgehalten (6):</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>Damit kurz hintereinander auftretende HAE-Attacken als zwei unterschiedliche Attacken gezählt werden, müssen 24 Stunden zwischen den HAE-Symptomen liegen. HAE-Attacken mussten im Rahmen der HELP-Studie innerhalb von 72 Stunden an das Studienzentrum gemeldet werden (6). HAE-Attacken werden während der gesamten HELP-Studie auch zusätzlich als UE aufgeführt.</p> <p>HAE-Attacken wurden während des gesamten Screening-Zeitraums, der Run-in Periode und des gesamten Behandlungszeitraums aufgezeichnet. Während des Behandlungszeitraums wurden die HAE-Attacken an Tag 0, 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140, 154, 168 und 182 dokumentiert. Zusätzlich wurden die Teilnehmer oder deren Betreuungspersonen zwischen den Studienbesuchen oder sieben Tage nach dem letzten Besuch kontaktiert, um abzufragen ob in der Zwischenzeit HAE-Attacken stattgefunden haben, die noch nicht gemeldet wurden.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die monatliche mittlere Attackenrate mit Angabe eines Rate Ratios im Vergleich zu Placebo.</p>
--	--

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl von HAE-Attacken in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 7). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Anzahl von HAE-Attacken als niedrig anzusehen ist.

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

Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase

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

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		kalkulierte monatliche Attackenrate ^{a,b} [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert ^c
		Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
HELP					
Placebo	41	4,022 (3,265)	2,455 (2,079)	1,967 (1,640; 2,358)	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	3,519 (2,327)	0,309 (0,505)	0,257 (0,145; 0,458)	0,131 (0,072; 0,238) < 0,001
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	3,711 (2,507)	0,604 (0,801)	0,526 (0,358; 0,771)	0,267 (0,176; 0,405) < 0,001
<p>a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert. b: Ergebnisse eines Poisson-Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdispersion zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean. c: Für multiples Testen adjustierter p-Wert. Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.2.1 (7). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

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

Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken traten während der Run-in Periode und somit vor der eigentlichen Behandlungsphase in allen Studienarmen etwa gleich häufig auf. Im Placebo-Arm traten durchschnittlich vier Attacken und im Lanadelumab-Arm drei bzw. vier Attacken pro Monat auf (Tabelle 4-25). Dies verdeutlicht die Vergleichbarkeit der Erkrankungsschwere der Studienteilnehmer in den verschiedenen Studienarmen.

Während der Behandlungsphase traten im Placebo-Arm durchschnittlich drei Attacken im Monat und in den Lanadelumab-Armen ca. eine Attacke in zwei Monaten auf. Studienteilnehmer, die Lanadelumab erhielten, wiesen eine statistisch signifikant verringerte Attackenrate im Vergleich zu Studienteilnehmern des Placebo-Arms auf ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,131 (0,072; 0,238); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,267 (0,176; 0,405); < 0,001]) (Tabelle 4-25).

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

- Anzahl an Patienten-berichteten HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tabelle 4-26)
- Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase - Tipping-Point-Analyse (Tabelle 4-27)

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Anzahl an Patienten-berichteten HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		kalkulierte monatliche Attackenrate ^{a,b} [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert ^c
		Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
HELP					
Placebo	41	4,022 (3,265)	2,470 (2,071)	1,983 (1,656; 2,374)	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	3,519 (2,327)	0,314 (0,504)	0,263 (0,149; 0,464)	0,133 (0,073; 0,240) < 0,001
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	3,711 (2,507)	0,615 (0,832)	0,536 (0,367; 0,782)	0,270 (0,179; 0,408) < 0,001
<p>a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert. b: Ergebnisse eines Poisson-Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS-Mean. c: Unadjustierter p-Wert aus dem Poisson-Modell Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.2.4 (7) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Um die Robustheit der Ergebnisse des primären Endpunkts zu überprüfen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Bei der ersten Analyse wurden alle Patienten-berichteten HAE-Attacken während der Behandlungsphase in die Analyse aufgenommen, unabhängig

davon, ob die Attacken von Prüferärzten als solche bestätigt wurden (Tabelle 4-26). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse weisen eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen des primären Endpunkts (Tabelle 4-25) auf. Diese Analyse bestätigt somit, dass anhand der im Studienprotokoll definierten HAARP-Prozedur eine robuste und zuverlässige Erhebung der HAE-Attacken in der HELP-Studie gewährleistet war.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfungsarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase unter Verwendung einer Tipping-Point-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

c: Die Rate Ratios sind Annahmen des Poisson-Regressionsmodells nach Vereinigung der Annahmen a und c.

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

Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.2.6 (7)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

In der HELP-Studie brachen vor Beendigung der Behandlungsphase (vor Tag 182) zehn Patienten die Therapie ab. Davon sind fünf Patienten dem Placebo-Arm, vier Patienten der zugelassenen Dosierung von 300 mg Lanadelumab alle zwei oder vier Wochen und ein Patient der nicht zugelassenen Dosierung von 150 mg alle vier Wochen zuzuordnen. Die Tipping-Point-Analyse ergab, dass die HAE-Attackenrate in den Lanadelumab-Armen nach Abbruch der Therapie 35 und 22-Mal höher sein müsste als während der Studie, um die bestehenden signifikanten Ergebnisse im Vergleich zu Placebo aufzuheben ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,317 (0,121; 0,831); 0,020]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,495 (0,277; 0,886); 0,018]) (Tabelle 4-27).

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

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine akute Therapie erfordern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		monatliche Attackenrate ^{a,b} [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert ^c
		Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
HELP					
Placebo	41	3,596 (3,485)	2,212 (2,156)	1,637 (1,337; 2,005)	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	3,110 (2,589)	0,263 (0,505)	0,208 (0,109; 0,396)	0,127 (0,065; 0,248) < 0,001
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	3,460 (2,740)	0,508 (0,793)	0,423 (0,276; 0,648)	0,258 (0,163; 0,410) < 0,001
<p>a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert.</p> <p>b: Ergebnisse eines Poisson Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean.</p> <p>c: Für multiples Testen adjustierter p-Wert.</p> <p>Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.3.1 (7).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine akute Therapie erforderlich machten, traten während der Run-in Periode in allen Studienarmen ungefähr gleich häufig auf. Im Placebo-Arm waren es vier Attacken und in den Lanadelumab-Armen zwischen drei und vier Attacken (Tabelle 4-28).

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

Die Behandlung mit Lanadelumab führt im Vergleich zu Placebo insgesamt zu einem signifikant geringeren Risiko eine HAE-Attacke zu erleiden, die eine akute Behandlung erforderlich macht ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,127 (0,065;0,248); <0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,258 (0,163;0,410); <0,001]) (Tabelle 4-28).

Tabelle 4-29: Akuttherapie während der Behandlungsphase

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

a: Bradykininrezeptor-Antagonist
b: Plasma-Kallikrein-Inhibitor
Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 13 (7).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-29 gibt eine Übersicht über die verwendete Akuttherapie während der Behandlungsphase. Demnach war das Risiko, innerhalb von vier Wochen eine HAE-Attacke zu erleiden, die eine Akuttherapie erforderte unter Lanadelumab-Therapie im Vergleich zum Placebo-Arm nicht nur signifikant reduziert (Tabelle 4-29), sondern es waren auch deutlich weniger Patienten von solchen HAE-Attacken betroffen.

Die verabreichte Begleitmedikation zur Behandlung von akuten HAE-Attacken erfolgte nach Maßgabe des verblindeten Arztes. Des Weiteren wurde die Art der Begleitmedikation sowie die entsprechende Dosis und Dauer während der gesamten Studie dokumentiert (58).

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Anzahl an moderaten bis schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		monatliche Attackenrate ^{a,b} [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert ^c
		Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
HELP					
Placebo	41	2,341 (2,147)	1,418 (1,252)	1,216 (0,971; 1,522)	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2,169 (2,228)	0,246 (0,482)	0,202 (0,106; 0,386)	0,166 (0,084; 0,329) < 0,001
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	2,576 (2,396)	0,374 (0,551)	0,325 (0,199; 0,529)	0,267 (0,157; 0,455) < 0,001
<p>a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert.</p> <p>b: Ergebnisse eines Poisson Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean.</p> <p>c: Für multiples Testen adjustierter p-Wert.</p> <p>Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.4.1 (7).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Während der Run-in Periode traten durchschnittlich zwei bis drei moderate bis schwere HAE-Attacken in allen Studienarmen auf (Tabelle 4-30).

Während der Behandlungsphase trat im Placebo-Arm weiterhin durchschnittlich eine moderate bis schwere Attacke pro Monat auf. Die Behandlung mit Lanadelumab führte jedoch zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl an HAE-Attacken im Vergleich zu Placebo ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,166 (0,084; 0,329); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,267 (0,157; 0,455); < 0,001]). Demnach war das Risiko, innerhalb von vier Wochen eine HAE-Attacke zu erleiden, die eine Einschränkung der Studienteilnehmer in ihrer Aktivität sowie die Notwendigkeit von Unterstützung mit sich brachte, durch die Lanadelumab-Therapie statistisch signifikant reduziert (Tabelle 4-30).

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		monatliche Attackenrate ^{a,b} [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert ^c
		Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
HELP					
Placebo	41	0,057 (0,257)	0,031 (0,113)	0,032 (0,012; 0,088)	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0,072 (0,258)	0,035 (0,156)	0,011 (0,002; 0,084)	0,354 (0,038; 3,278) 0,360
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0,068 (0,253)	0,026 (0,072)	0,027 (0,008; 0,095)	0,829 (0,167; 4,129) 0,819
<p>a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert. b: Ergebnisse eines Poisson Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdispersion zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean. c: Unadjustierter p-Wert aus dem Poisson-Modell Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.8.5 (7). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultierten, traten im Studienverlauf generell sehr selten auf. In der Run-in Periode und der Behandlungsphase traten durchschnittlich weniger als eine solche Attacke auf. Aufgrund dieser geringen Anzahl ist ein aussagekräftiger statistischer Vergleich mit Placebo nicht möglich (Tabelle 4-31).

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		monatliche Attackenrate ^{a,b} [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert ^c
		Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
HELP					
Placebo	41	0,000 (0,000)	0,115 (0,360)	0,057 (0,025; 0,130)	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0,144 (0,544)	0,047 (0,164)	0,023 (0,005; 0,106)	0,405 (0,072; 2,269) 0,304
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0,068 (0,253)	0,011 (0,040)	0,011 (0,001; 0,091)	0,184 (0,019; 1,834) 0,149
<p>a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert.</p> <p>b: Ergebnisse eines Poisson Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean.</p> <p>c: Unadjustierter p-Wert aus dem Poisson-Modell</p> <p>Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 14.2.11.1 (7).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Generell war die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken in der Run-in Periode wie auch der Behandlungsphase sehr gering (weniger als eine HAE-Attacke pro Monat). Da bei allen Teilnehmern im Placebo-Arm keine laryngeale HAE-Attacke während der Run-in Periode auftrat, kam es während der Behandlungsphase sogar zu einem Anstieg der durchschnittlichen Attackenrate pro Monat. Der Mittelwert der monatlichen Attacken war in den beiden Lanadelumab-Armen geringer als in der Placebo-Gruppe. Die Anzahl der Patienten mit laryngealen HAE-Attacken war jedoch zu gering für einen aussagekräftigen statistischen Vergleich mit Placebo (Tabelle 4-32).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

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

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

4.3.1.3.2.2 Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken

Studie	Operationalisierung
HELP	<p>Der Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken wurde in der HELP-Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 • Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70 <p>Die Operationalisierung der HAE-Attacken wurde bereits in Tabelle 4-23 ausführlich beschrieben.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Die Ergebnisse der Endpunkte sind jeweils als mediane Zeit bis zum Auftreten der Attacke mit HR im Vergleich zu Placebo dargestellt.</p>

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 7). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken als niedrig anzusehen ist.

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

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

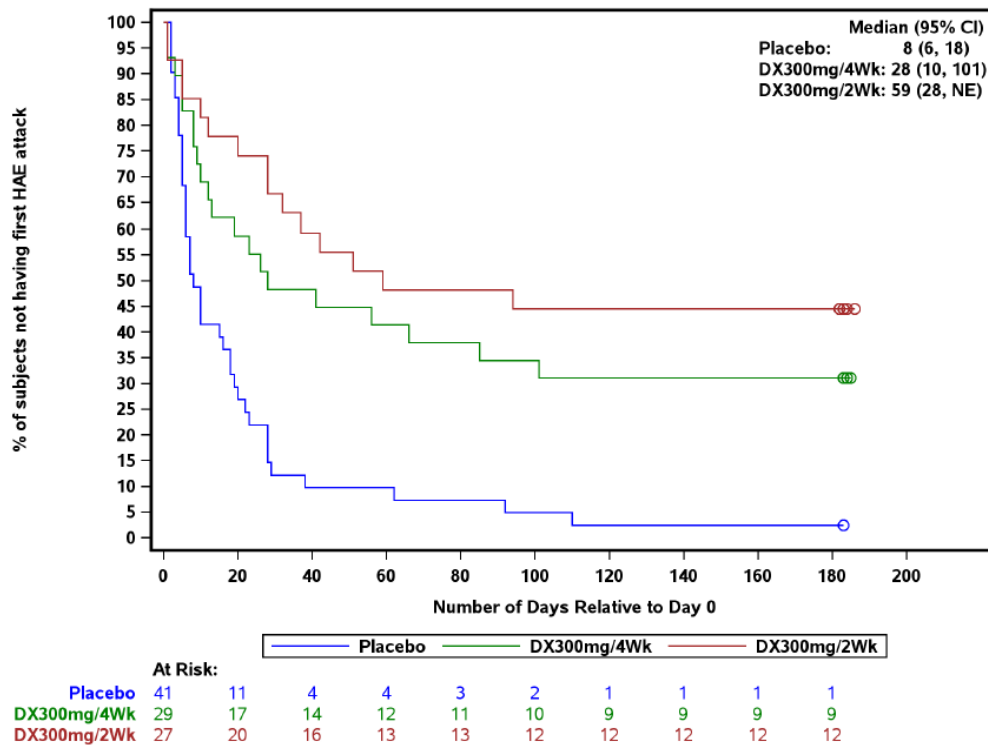


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve der ITT-Population für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0

Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Abbildung R6073.1 (59).

Im Placebo-Arm trat, mit Ausnahme eines Patienten, bei allen Patienten (97,56 %) mindestens eine Attacke während der Behandlungsphase auf. In den Lanadelumab-Armen trat hingegen nur bei 55,56 % und 68,97 % der Patienten mindestens eine Attacke während des Behandlungszeitraums auf (Tabelle 4-35).

Die mediane Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke von Beginn der Behandlungsphase (Tag 0) betrug 59 Tage (95 %-KI: 28; n. e.) bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen und 28 Tage (95 %-KI: 10; 101) bei einer Behandlung alle vier Wochen. Im Vergleich dazu, betrug die Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke im Placebo-Arm nur acht Tage (95 %-KI: 6; 18) (Tabelle 4-35, Abbildung 4-3).

Eine Therapie mit Lanadelumab verlängert somit signifikant die Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken im Vergleich zur Behandlung mit Placebo ([HR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,26 (0,14; 0,49); <0,001]); Lanadelumab 300 mg q4wks [0,38 (0,22; 0,67); <0,001]) (Tabelle 4-35, Abbildung 4-3).

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	Anzahl Studienteilnehmer mit Attacke n (%)	mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke [Tage] (95 %-KI) p-Wert ^a	HR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert ^b
HELP				
Placebo	41	36 (97,30)	12 (6; 16) -	-
Lanadelumab 300 mg2wks	27	6 (23,08)	n. e. (n. e.; n. e.) < 0,001	0,07 (0,03; 0,17) < 0,001
Lanadelumab 300 mg4wks	29	16 (55,17)	61 (25; n. e.) < 0,001	0,19 (0,10; 0,37) < 0,001
<p>a : p-Wert aus einem Log-Ranktest vergleicht die Lanadelumab-Arme mit dem Placebo-Arm. b : HR und p-Werte stammen aus einem Cox Proportional-Hazard Modell mit den folgenden Kovariaten: Attackenrate in der Run-in Periode und Behandlungsgruppe. Für die KI und p-Werte wurde der Wald-Test verwendet. Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6044.2 (59). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

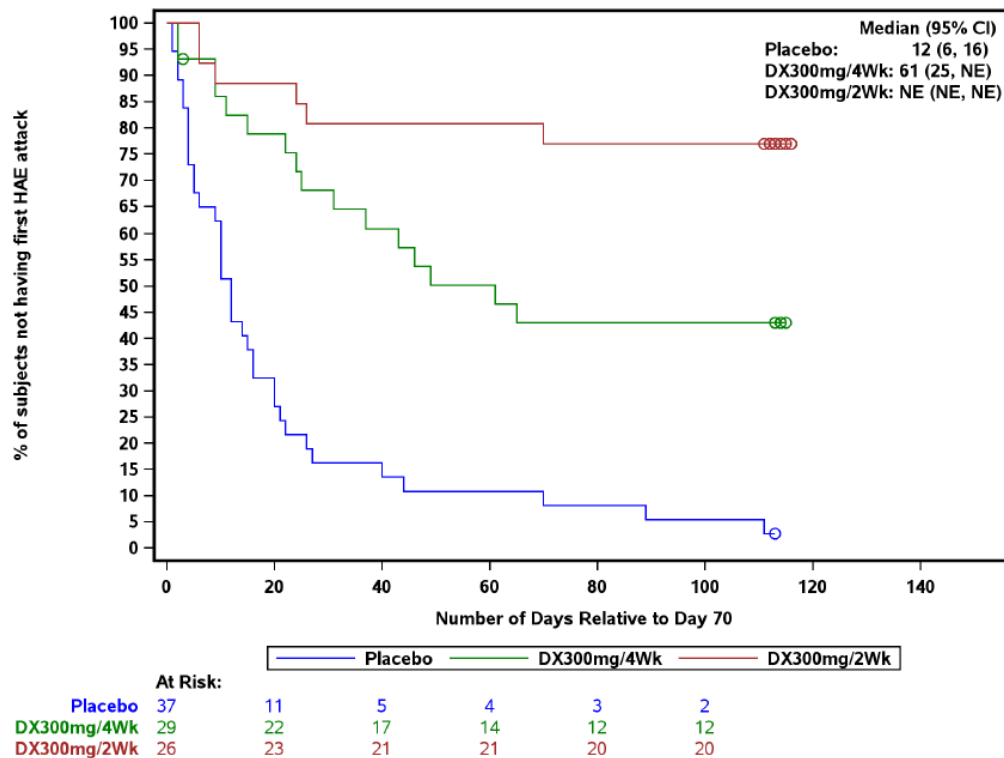


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve der ITT-Population für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70

Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Abbildung R6073.2 (59).

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

Nach Tag 70 bis zum Ende der Studie erlitten nur 23,08 % der Patienten im 300 mg q2wks-Arm und 55,17 % des 300 mg q4wks-Arms eine Attacke. Im Placebo-Arm trat nach Tag 70 bis zum Ende der Studie bei fast allen Patienten (97,30 %) eine HAE-Attacke auf (Tabelle 4-36).

Die mediane Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 70 betrug 61 Tage (95 %-KI: 25; n. e.) im 300 mg q4wks-Arm, verglichen zum Placebo-Arm mit 12 Tagen (95 %-KI: 6; 16) (Tabelle 4-36, Abbildung 4-4).

Eine Therapie mit Lanadelumab verlängert somit die Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken signifikant im Vergleich zur Behandlung mit Placebo ([HR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,07 (0,03; 0,17); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [0,19 (0,10; 0,37); < 0,001]) (Tabelle 4-36, Abbildung 4-4).

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

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

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

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

4.3.1.3.2.3 Reduktion von HAE-Attacken – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung der Reduktion von HAE-Attacken

Studie	Operationalisierung
HELP	<p>Der Endpunkt Reduktion von HAE-Attacken wurde in der HELP-Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse: Erreichen einer ≥ 50-prozentigen Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ab der Run-in Periode • Responderanalyse: Erreichen einer ≥ 90-prozentigen Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ab der Run-in Periode <p>Die Operationalisierung der HAE-Attacken wurde bereits in Tabelle 4-23 a ausführlich beschrieben. Im Folgenden ist zusätzlich die Berechnung für die Reduktion der Attacken beschrieben.</p> <p>Reduktion der Attacken: Für die Berechnung der prozentualen Reduktion der Attacken wurden die Attacken während der Behandlungsphase von den Attacken in der Run-in Periode subtrahiert. Dividiert durch die Attacken in der Run-in Periode und multipliziert mit 100 ergibt sich die prozentuale Reduktion. Patienten können in mehreren Gruppen ($\geq 50\%$, $\geq 90\%$ Reduktion der HAE-Attackenrate) auftauchen. Neben der Anzahl der HAE-Attacken wurde auch der Schweregrad und Aufenthalte in der Notaufnahme oder im Krankenhaus festgehalten.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Dargestellt ist die Anzahl an Studienteilnehmern mit einer Reduktion ($\geq 50\%$ bzw. $\geq 90\%$) von HAE-Attacken und das OR, das relative Risiko (RR) und die RD im Vergleich zu Placebo.</p>

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 7). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Reduktion von HAE-Attacken als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Reduktion von HAE-Attacken aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studienarm	N	Anzahl Studienteilnehmer mit Reduktion n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI ^b	RR (vs. Placebo) 95 %-KI ^b	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert ^c
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	16 (55,2)	24,000 (4,853; 118,68)	11,310 (2,815; 45,451)	0,503 (0,310; 0,696)	< 0,001

a: Die prozentuale Reduktion der Attacken wurde folgendermaßen berechnet: Die Attacken der Run-in Periode minus die Attacken während der Behandlungsphase, dividiert durch die Attacken in der Run-in Periode, multipliziert mit 100. Patienten können in mehrerer Gruppen, entsprechend der Reduktion der Attacken, erscheinen.

b: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.

c: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.

Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6035.1 (59).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Eine Reduktion der Häufigkeit von HAE-Attacken um mindestens 50 % im Vergleich zur Run-in Periode wurde in den Lanadelumab-Armen mit der Dosierung 300 mg q2wks und 300 mg q4wks bei allen Teilnehmern erreicht. Hingegen erreichten dies nur 13 Teilnehmer (31,7 %) im Placebo-Arm. Die Chance, eine Reduktion der HAE-Attacken um mindestens die Hälfte im Vergleich zur Run-in Periode zu erreichen, war unter Lanadelumab-Therapie statistisch signifikant höher als im Placebo-Arm ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [116,11 (6,578; 2049,7); < 0,001]); Lanadelumab 300 mg q4wks [124,56 (7,068; 2195,1); < 0,001]) (Tabelle 4-39).

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.2.4 HAE-Attackenfreiheit – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung der HAE-Attackenfreiheit

Studie	Operationalisierung
HELP	<p>Der Endpunkt HAE-Attackenfreiheit wurde in der HELP-Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase <p>Die Operationalisierung der HAE-Attacken wurde bereits in Tabelle 4-23 ausführlich beschrieben. Nachfolgend wird zusätzlich die Operationalisierung der Attackenfreiheit beschrieben.</p> <p>Attackenfreiheit: Der Anteil an Patienten, die keine HAE-Attacke erleben, kann anhand der Daten der ersten Attacke nach Tag 0 (Abschnitt 4.3.1.3.2.2) quantifiziert werden. Patienten, die keine Attacke bis Tag 182 haben, gelten als attackenfrei.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Dargestellt werden die Anzahl an Patienten mit einer Attackenfreiheit bis Tag 182 und das OR, das RR und die RD im Vergleich zu Placebo.</p>

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HAE-Attackenfreiheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 7). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt HAE-Attackenfreiheit als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für das Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	Attackenfreiheit n (%) ^a	OR (vs. Placebo) 95 %-KI ^b	RR (vs. Placebo) 95 %-KI ^b	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert ^c
HELP						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	12 (44,4)	32,000 (3,824; 267,81)	18,222 (2,513; 132,15)	0,420 (0,227; 0,613)	< 0,001
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	9 (31,0)	18,000 (2,129; 152,16)	12,724 (1,704; 95,012)	0,286 (0,111; 0,461)	0,001
a: Teilnehmer, die die Studie abgebrochen haben sind für diesen Zeitpunkt als Non-Responder berücksichtigt. b: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen. c: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet. Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6035.2 (59). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zwölf Teilnehmer (44,4 %) im Lanadelumab 300 mg q2wks-Arm und neun Teilnehmer (31,0 %) im Lanadelumab 300 mg q4wks-Arm waren über den gesamten Studienverlauf (bis Tag 182) attackenfrei. Im Gegensatz dazu, blieb im Placebo-Arm nur ein Teilnehmer (2,4 %) bis zum Studienende attackenfrei (Tabelle 4-42).

Die Chance, über den gesamten Studienverlauf keine HAE-Attacke zu erleiden war in allen Lanadelumab-Armen statistisch signifikant erhöht gegenüber dem Placebo-Arm ([OR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [32,000 (3,824; 267,81); < 0,001]; Lanadelumab 300 mg q4wks [18,000 (2,129; 152,16); 0,001]). Die Behandlung mit Lanadelumab 300 mg alle zwei Wochen zeigte hinsichtlich des Erreichens der Attackenfreiheit die beste Wirksamkeit (Tabelle 4-42).

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

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

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

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

4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.3.1 AE-QoL - Mittelwertdifferenzen

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

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

Studie	Operationalisierung
HELP	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der HELP-Studie über das AE-QoL-Instrument erhoben.</p> <p>Der AE-QoL-Fragebogen ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument, um symptom-spezifische Einschränkungen der Lebensqualität von erwachsenen Patienten mit wiederkehrenden Angioödem zu beurteilen (34). Der Fragebogen stand den Studienteilnehmern in der jeweiligen Landessprache zur Verfügung (37). Der Fragebogen kann von den Patienten innerhalb kürzester Zeit (fünf Minuten) zu Hause ausgefüllt werden und beurteilt jeweils die gesundheitsbezogene Lebensqualität der letzten vier Wochen.</p> <p>Die Antworten für alle 17 Fragen sind als 5-Punkte-Likert-Skala gestaltet, mit den Antwortmöglichkeiten 1 (nie), 2 (selten), 3 (gelegentlich), 4 (oft) und 5 (sehr oft). Es wird ein Gesamtscore und vier Einzelscores für die Domänen Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung berechnet.</p> <p>Der Gesamtscore des AE-QoL setzt sich aus dem Mittelwert aller Items und die Einzelscores aus den Mittelwerten der Items der jeweiligen Domäne zusammen. Die Gesamtscores und Einzelscores der jeweiligen Domänen werden schließlich in Prozente umgerechnet (0-100%). Höhere Werte weisen auf eine größere Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Erkrankung hin. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich durch eine Verringerung des AE-QoL. Die Einzelscores wurden nicht berechnet wenn</p>

mehr als ein Item in einer Domäne fehlt und der Gesamtscore wurde nicht berechnet wenn mehr als 25 % der Items (> vier Items) fehlen (34).

Der Fragebogen wurde an Tag 0, Tag 28±3, Tag 56±3, Tag 98±3, Tag 126±3, Tag 154±3 und 182±3 erhoben. Zudem wurde der Fragebogen an Tag 238±3 erhoben, wenn Patienten nicht in die Open-Label Verlängerungsstudie (HELP-Extension) aufgenommen wurden. Das Erhebungsintervall von alle vier Wochen entspricht den Empfehlungen der Literatur den AE-QoL. Dies ist begründet auf Erkenntnisse von anderen Instrumenten zur Erhebung der Lebensqualität wie dem SF-36 (34).

Ergebnisdarstellung:

Die Mittelwerte des AE-QoL zu Baseline (Tag 0) und Tag 182 sowie die Veränderung des AE-QoL zur Baseline werden dargestellt. Zudem wird die LS Mean Differenz und das Hedges'g dargestellt.

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der AE-QoL ist ein in der vorliegenden Indikation validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Rücklaufquote lag bei allen Studienarmen und zu allen Zeitpunkten bei durchschnittlich 77,6 % (44), was eine ausreichende Aussagesicherheit der Ergebnisse gewährleistet.

Der Fragebogen ist bisher nur für Erwachsene validiert (34). Die Validität des Fragebogens für Patienten unter 18 Jahren ist bestmöglich gewährleistet, da Betreuungspersonen die jungen Studienteilnehmer bei der Beantwortung des Fragebogens unterstützen. Insgesamt sind zudem nur 10 von 125 (8 %) Studienteilnehmern der HELP-Studie jünger als 18 Jahre.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 7). Im

Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig anzusehen ist.

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

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

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

Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs- ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
Lanadelumab 300 mg q2wks	Baseline: 27/27 (100) Tag 182: 26/27 (96,30)	43,13 (24,09)	7,69 (18,98)	-35,42 (24,84)	-30,55 (-45,07; -16,03) < 0,0001	-1,34 (-1,87; -0,80)
Lanadelumab 300 mg q4wks	Baseline: 28/29 (96,55) Tag 182: 28/29 (96,55)	44,49 (24,42)	18,97 (24,38)	-24,31 (32,12)	-18,88 (-33,23; -4,52) 0,0046	-0,82 (-1,32; -0,33)
Fatigue/Stimmung						
Placebo	Baseline: 41/41 (100) Tag 182: 38/41 (92,68)	40,37 (18,89)	38,68 (22,5)	-1,05 (21,50)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	Baseline: 27/27 (100) Tag 182: 26/27 (96,30)	40,00 (22,27)	25,19 (27,26)	-15,38 (28,91)	-14,00 (-28,84; 0,85) 0,0721	-0,60 (-1,10; -0,10)
Lanadelumab 300 mg q4wks	Baseline: 28/29 (96,55) Tag 182: 28/29 (96,55)	45,18 (25,73)	30,00 (27,55)	-15,00 (22,57)	-12,07 (-26,80; 2,65) 0,1474	-0,51 (-1,00; -0,03)
Angst/Scham						
Placebo	Baseline: 41/41 (100) Tag 182: 38/41 (92,68)	45,22 (21,98)	38,93 (22,91)	-6,36 (16,38)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	Baseline: 27/27 (100) Tag 182: 26/27 (96,30)	51,39 (20,48)	33,97 (27,61)	-17,47 (29,13)	-8,60 (-23,83; 6,64) 0,4582	-0,36 (-0,85; 0,13)

Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs- ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
Lanadelumab 300 mg q4wks	Baseline: 28/29 (96,55) Tag 182: 28/29 (96,55)	54,91 (28,01)	37,20 (26,95)	-17,28 (27,46)	-7,30 (-22,44; 7,84) 0,5919	-0,30 (-0,78; 0,18)
Ernährung						
Placebo	Baseline: 41/41 (100) Tag 182: 38/41 (92,68)	41,16 (28,40)	39,47 (29,71)	-1,97 (18,50)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	Baseline: 27/27 (100) Tag 182: 26/27 (96,30)	31,48 (21,48)	15,38 (24,83)	-15,87 (20,48)	-18,54 (-32,96; -4,12) 0,0059	-0,82 (-1,33; -0,32)
Lanadelumab 300 mg q4wks	Baseline: 28/29 (96,55) Tag 182: 28/29 (96,55)	37,05 (33,24)	23,66 (26,86)	-12,96 (32,61)	-13,84 (-28,03; 0,34) 0,0584	-0,61 (-1,10; -0,12)
<p>a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores Quelle: PRO-Studienbericht (DX-2930-03) und statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 1.1, Tabelle 1.3 (44) und Tabelle 3.3 (60). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

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

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

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

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

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

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

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

4.3.1.3.3.2 AE-QoL – Responderanalysen – RCT

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

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

Studie	Operationalisierung
HELP	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der HELP-Studie zusätzlich über eine Responderanalyse des AE-QoL erhoben.</p> <p>Die Operationalisierung des AE-QoL wurde bereits in Tabelle 4-43 ausführlich beschrieben. Nachfolgend wird zusätzlich die Operationalisierung der MCID beschrieben.</p> <p>Die MCID beschreibt Veränderungen eines Scores im Rahmen einer Intervention, wobei das Ausmaß der Veränderung bedeutungsvoll für den Patienten ist. Die MCID des AE-QoL-Gesamtscores wurde anhand von 278 Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem ermittelt und beträgt sechs Punkte (35).</p> <p>Ergebnisdarstellung: In der Auswertung wird die Anzahl der Patienten, die eine MCID von sechs Punkten erreicht haben (Responder) sowie die Anzahl der Patienten, die keine MCID von sechs Punkten erreicht haben (Non-Responder), beschrieben. Zudem sind das OD, das RR und die RD im Vergleich zu Placebo dargestellt.</p>

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der AE-QoL ist ein in der vorliegenden Indikation validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Rücklaufquote lag bei allen Studienarmen und zu allen Zeitpunkten bei durchschnittlich 77,6 % (44), was eine ausreichende Aussagesicherheit der Ergebnisse gewährleistet.

Der Fragebogen ist bisher nur für Erwachsene validiert (34). Die Validität des Fragebogens für Patienten unter 18 Jahren ist bestmöglich gewährleistet, da Betreuungspersonen die jungen Studienteilnehmer bei der Beantwortung des Fragebogens unterstützen. Insgesamt sind zudem nur 10 von 125 (8 %) Studienteilnehmern der HELP-Studie jünger als 18 Jahre.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüferärzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 7). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig anzusehen ist.

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

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

Studienarm	Anzahl an Non-Respondern (MCID=6) n/N (%) ^a	Anzahl an Respondern (MCID=6) n/N (%) ^a	OR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RD (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert
Gesamt					
Placebo	24/38 (63,16)	14/38 (36,84)	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	5/26 (19,23)	21/26 (80,77)	7,20 (2,22; 23,37) < 0,01	2,19 (1,39; 3,46) 0,0008	0,44 (0,22; 0,65) < 0,001
Lanadelumab 300 mg q4wks	10/27 (37,04)	17/27 (62,96)	2,91 (1,05; 8,10) 0,04	1,71 (1,03; 2,84) 0,0383	0,26 (0,02; 0,50) 0,0316
Funktion					
Placebo	18/38 (47,37)	20/38 (52,63)	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	5/26 (19,23)	21/26 (80,77)	3,78 (1,18; 12,12) 0,03	1,53 (1,08; 2,19) 0,0181	0,28 (0,06; 0,50) 0,0120
Lanadelumab 300 mg q4wks	6/27 (22,22)	21/27 (77,78)	3,15 (1,04; 9,54) 0,004	1,48 (1,03; 2,12) 0,0349	0,25 (0,03; 0,47) 0,0272
Fatigue/Stimmung					
Placebo	22/38 (57,89)	16/38 (42,11)	-	-	-

Studienarm	Anzahl an Non-Respondern (MCID=6) n/N (%) ^a	Anzahl an Respondern (MCID=6) n/N (%) ^a	OR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RD (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert
Lanadelumab 300 mg q2wks	12/26 (46,15)	14/26 (53,85)	1,60 (0,59; 4,38) 0,36	1,28 (0,76; 2,14) 0,3496	0,12 (-0,13; 0,37) 0,3529
Lanadelumab 300 mg q4wks	9/27 (33,33)	18/27 (66,67)	2,75 (0,98; 7,68) 0,05	1,58 (1,00; 2,50) 0,0494	0,25 (0,01; 0,48) 0,0424
Angst/Scham					
Placebo	21/38 (55,26)	17/38 (44,74)	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	7/26 (26,92)	19/26 (73,08)	3,35 (1,14; 9,84) 0,03	1,63 (1,07; 2,49) 0,0231	0,28 (0,05; 0,52) 0,0169
Lanadelumab 300 mg q4wks	9/26 (33,33)	18/26 (66,67)	2,47 (0,89; 6,88) 0,08	1,49 (0,96; 2,32) 0,0774	0,22 (-0,02; 0,46) 0,0708
Ernährung					
Placebo	22/38 (57,89)	16/38 (42,11)	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	9 (34,62)	17 (65,38)	2,60 (0,92; 7,30) 0,07	1,55 (0,97; 2,47) 0,0642	0,23 (-0,01; 0,47) 0,0583
Lanadelumab 300 mg q4wks	13/26 (48,15)	14/26 (51,85)	1,48 (0,55; 3,99) 0,44	1,23 (0,73; 2,07) 0,4332	0,10 (-0,15; 0,34) 0,4361
<p>a : Die MCID beschreibt Veränderungen eines Scores im Rahmen einer Intervention, die bedeutungsvoll für den Patienten ist. Die MCID des AE-QoL-Gesamtscores wurde anhand von 278 Patienten ausgewertet und beträgt 6 Punkte (35).</p> <p>Quelle: PRO-Studienbericht (DX-2930-03) und statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 6.1 (a-e) und 6.3 (a-e) (44), Tabelle 6.5 (a-e) und Tabelle 6.6 (a-e) (60).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.4 Nebenwirkungen – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten zu den UE wurden verblindet erhoben und von den behandelnden Prüfärzten gemäß der MedDRA (Version 20.0) klassifizierten PT kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 7). Der primäre Endpunkt, HAE-Attacken wurde auch als UE aufgenommen. Es wurden jedoch Analysen durchgeführt, bei denen HAE-Attacken nicht als Nebenwirkungen aufgeführt wurden, weshalb eine Verzerrung durch die Erfassung von HAE-Symptomen als Nebenwirkungen ausgeschlossen ist.

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

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

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

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert ^b
UE, die zum Tod führen						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
alle Prüfarzt-bestätigten UE von besonderem Interesse						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	3 (11,1)	11,857 (0,587; 239,343)	10,500 (0,564; 195,532)	0,111 (-0,007; 0,230)	0,058
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6035.3 (59).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)						
Placebo	41	7 (17,1)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	5 (18,5)	1,104 (0,311; 3,918)	1,085 (0,383; 3,068)	0,014 (-0,172; 0,201)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	6 (20,7)	1,267 (0,377; 4,258)	1,212 (0,454; 3,233)	0,036 (-0,151; 0,223)	0,761
Ausschlag (PT)						
Placebo	41	2 (4,9)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,287 (0,013; 6,220)	0,300 (0,015; 6,016)	-0,049 (-0,115; 0,017)	0,514
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	3 (10,3)	2,250 (0,351; 14,406)	2,121 (0,378; 11,900)	0,055 (-0,074; 0,184)	0,642
Kontaktdermatitis (PT)						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	2 (6,9)	7,545 (0,349; 163,255)	7,000 (0,349; 140,599)	0,069 (-0,023; 0,161)	0,168
Pruritus (PT)						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	2 (7,4)	8,137 (0,375; 176,374)	7,500 (0,374; 150,412)	0,074 (-0,025; 0,173)	0,154
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b.
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.</p> <p>Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03): r6051.1 und r6067.5 (59).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert ^b
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (SOC)						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,491 (0,019; 12,498)	0,500 (0,021; 11,841)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
Nephrolithiasis (PT)						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,491 (0,019; 12,498)	0,500 (0,021; 11,841)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.</p> <p>Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.</p> <p>Schwere UE bedürfen intensiver therapeutischer Maßnahmen und verhindert die Ausführung der täglichen Aktivität und es besteht die mögliche Notwendigkeit einer Hospitalisierung.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6035.5 (59).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

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

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

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

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

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert ^b
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
psychiatrische Erkrankungen (SOC)						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
Bipolar-II-Störung (PT)						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	1 (3,4)	4,368 (0,172; 111,089)	4,200 (0,177; 99,605)	0,034 (-0,032; 0,101)	0,414
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.</p> <p>Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.</p> <p>SUE sind Ereignisse, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder sich in einer angeborenen Fehlbildung (Kongenitale Anomalie) bzw. einem Geburtsfehler äußern.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6035.6 (59).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

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

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

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

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

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

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert ^b
Spannungskopfschmerz (PT)						
Placebo	41	1 (2,4)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	0 (0,0)	0,491 (0,019; 12,498)	0,500 (0,021; 11,841)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	0,458 (0,018; 11,633)	0,467 (0,020; 11,067)	-0,024 (-0,072; 0,023)	1,000
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>c: Die erhöhten Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) Werte betreffen den gleichen Patienten.</p> <p>Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.</p> <p>Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): (59)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

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

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

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

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

Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RD (vs. Placebo) 95 %-KI	p-Wert ^b
Reaktionen an der Injektionsstelle (PT)						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
Überempfindlichkeit (PT)						
Placebo	41	0 (0,0)	-	-	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	27	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	4,500 (0,190; 106,566)	0,037 (-0,034; 0,108)	0,397
Lanadelumab 300 mg q4wks	29	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.</p> <p>Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.</p> <p>UE von besonderem Interesse werden vom Prüfarzt ermittelt. Als UE von besonderem Interesse sind im Protokoll als Überempfindlichkeiten, Hyperkoagulationen und Blutungen definiert.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6035.8 (59).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Tabelle 4-57 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE- Angriffsrate während der Run-in Periode	HAE- Typ	geo- grafische Region	Langzeit- prophylaxe vor Randomi- sierung	Historie laryngealer HAE- Angriffen
HELP										
Anzahl an HAE-Angriffen	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Anzahl an HAE-Angriffen, die eine akute Therapie erfordern	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anzahl an moderaten bis schweren HAE-Angriffen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anzahl an HAE-Angriffen, die in einem Notaufnahme- Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme resultieren	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Anzahl an laryngealen HAE- Angriffen	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●
Zeit bis zur ersten Angriff nach Tag 0	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zur ersten HAE- Angriff nach Tag 70	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Erreichen einer ≥ 50- prozentigen Reduktion der HAE-Angriffen ab der Run-in Periode	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Erreichen einer ≥ 90- prozentigen Reduktion der HAE-Angriffen ab der Run-in Periode	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE- Attackenrate während der Run-in Periode	HAE- Typ	geo- grafische Region	Langzeit- prophylaxe vor Randomi- sierung	Historie laryngealer HAE- Attacken
HELP										
Erreichen einer HAE- Attackenfreiheit	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AE-QoL	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.										

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

Die in der VerfO geforderten Subgruppenanalysen zu Geschlecht, Alter und Zentrums- und Ländereffekte (hier: geografische Region) wurden durchgeführt. Eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere bzw. –stadium konnte nicht durchgeführt werden, da es aufgrund der Heterogenität der Symptomatik keine klassische Einteilung der HAE-Erkrankung in Schweregrade gibt. Zudem wurden alle Subgruppenanalysen mit den entsprechend definierten Trennpunkten dargestellt, die im Studienprotokoll prä-spezifiziert waren. Eine Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 eine Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind (23).

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

- Alter (< 18 Jahre; 18 Jahre bis < 40 Jahre; 40 Jahre bis < 65 Jahre; \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (weiß; andere)
- Gewicht (< 50 kg; 50 kg bis < 75 kg; 75 kg bis < 100 kg; \geq 100 kg)
- BMI (< 18,5 kg/m²; 18,5 kg/m² bis < 25 kg/m²; 25 kg/m² bis < 30 kg/m²; \geq 30 kg/m²)
- HAE-Attackenrate während der Run-in Periode [Attacken/4 Wochen] (1 bis < 2; 2 bis < 3; \geq 3)
- HAE-Typ (Typ I; Typ II; nicht spezifiziert)
- geografische Region (USA; Kanada; Jordanien; Europa)
- Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung (C1-INH; orale Therapie; C1-INH und orale Therapie; keine Langzeitprophylaxe)
- Historie von laryngealen HAE-Attacken (ja; nein)

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-58 bis Tabelle 4-64 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

p-Werte der Interaktionstests für alle Morbiditäts-Endpunkte

Tabelle 4-58: p-Werte der Interaktionstests für alle Morbiditäts-Endpunkte – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo

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

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

Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^b – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode ^e	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
Erreichen einer HAE-Attackenfreiheit ^{a,d}	0,218	0,298	0,974	0,349	0,431	0,510	0,072	0,116	0,346	0,373

a: Bei den HAE-Attacken handelt es sich um Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken.
 b: Interaktions p-Wert: Ergebnisse eines Likelihood-Verhältnistests unter Verwendung eines Poisson Regressionsmodell mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe, Subgruppe nach Behandlungsgruppe und normalisierter Baseline -Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus der Beobachtungszeitraum jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Der paarweise Interaktionstest beinhaltet eine Lanadelumab-Behandlungsgruppe und die Placebo-Gruppe zur jeweils selben Zeit.
 c: Ergebnisse eines proportionalen Hazard-Modells mit Bezeichnungen für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und die Subgruppe nach Interaktion der Behandlungsgruppe. Der paarweise Interaktionstest beinhaltet eine Lanadelumab-Behandlungsgruppe und die Placebo-Gruppe zur jeweils selben Zeit.
 d: Ergebnisse eines logistischen Modells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und die Subgruppe nach Behandlungsgruppe.
 e: Attacken/4 Wochen
 f: Ergebnisse einer ANOVA Typ III, F-Test mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und Subgruppe nach Behandlungsgruppe. Die Ergebnisse der Veränderung des AE-QoL wurden alle auf Normalität geprüft.
 Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6066.2.1, r6066.2.2, r6066.2.3, r6066.2.4, r6066.2.5, r6066.5.1, r6066.5.2, r6066.5.3, r6066.7.1, r6066.7.2 (44).
 Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle r6066.1.2.7 (60).
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-59: p-Werte der Interaktionstests für alle Morbiditäts-Endpunkte – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo

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

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

Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^b – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode ^e	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
<p>a: Bei den HAE-Attacken handelt es sich um Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken.</p> <p>b: Interaktions p-Wert: Ergebnisse eines Likelihood-Verhältnistests unter Verwendung eines Poisson Regressionsmodell mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe, Subgruppe nach Behandlungsgruppe und normalisierter Baseline-Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus der Beobachtungszeitraum jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Der paarweise Interaktionstest beinhaltet eine Lanadelumab-Behandlungsgruppe und die Placebo-Gruppe zur jeweils selben Zeit.</p> <p>c: Ergebnisse eines proportionalen Hazard-Modells mit Bezeichnungen für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und die Subgruppe nach Interaktion der Behandlungsgruppe. Der paarweise Interaktionstest beinhaltet eine Lanadelumab-Behandlungsgruppe und die Placebo-Gruppe zur jeweils selben Zeit.</p> <p>d: Ergebnisse eines logistischen Modells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und die Subgruppe nach Behandlungsgruppe.</p> <p>e: Attacken/4 Wochen</p> <p>f: Ergebnisse einer ANOVA Typ III, F-Test mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und Subgruppe nach Behandlungsgruppe. Die Ergebnisse der Veränderung des AE-QoL wurden alle auf Normalität geprüft.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6066.2.1, r6066.2.2, r6066.2.3, r6066.2.4, r6066.2.5, r6066.5.1, r6066.5.2, r6066.5.3, r6066.7.1, r6066.7.2 (59).</p> <p>Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle r6066.1.2.7 (60).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

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

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

Tabelle 4-60: p-Werte der Interaktionstests des AE-QoL – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo

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

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

Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.1 (60).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Tabelle 4-61 : p-Werte der Interaktionstests des AE-QoL – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo

Endpunkt	Interaktions-p-Wert – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
Mittelwertdifferenzen^a										
Gesamt	0,344	0,118	0,391	0,297	0,969	0,661	0,587	0,375	0,155	0,024
Funktion	0,386	0,118	0,683	0,244	0,820	0,732	0,503	0,858	0,482	0,098
Fatigue/ Stimmung	0,387	0,293	0,255	0,209	0,537	0,723	0,853	0,587	0,410	0,010
Angst/Scham	0,374	0,203	0,304	0,456	0,939	0,384	0,333	0,115	0,014	0,146
Ernährung	0,914	0,513	0,442	0,359	0,260	0,690	0,846	0,942	0,246	0,719
Responderanalyse^b										
Gesamt	0,975	0,210	0,958	0,821	0,711	0,762	0,958	0,570	0,502	0,693
Funktion	0,697	0,296	0,958	0,972	0,699	0,753	0,959	0,999	0,999	0,161
Fatigue/ Stimmung	0,982	0,219	0,954	0,955	0,488	0,218	0,599	0,941	0,576	0,281
Angst/Scham	0,707	0,275	0,512	0,978	0,709	0,752	0,957	0,545	0,044	0,171
Ernährung	0,293	0,294	0,948	0,259	0,244	0,641	0,840	0,868	0,638	0,782
<p>a: Ergebnisse einer ANOVA Typ III, F-Test mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und Subgruppe nach Behandlungsgruppe. Die Ergebnisse der Veränderung des AE-QoL wurden alle auf Normalität geprüft.</p> <p>b: Ergebnisse einer logistischen Regression (Joint Test) mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und Subgruppe nach Behandlungsgruppe.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.2 (60).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>										

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

p-Werte der Interaktionstests aller Nebenwirkungen

Tabelle 4-62: p-Werte der Interaktionstests Nebenwirkungen – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo

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

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

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

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

Endpunkt ^a	Interaktions-p-Wert ^b – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
(PT)										
Untersuchungen (SOC)	1,000	0,974	1,000	0,994	0,997	0,999	0,922	0,879	0,997	0,974
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	0,250	0,977	0,999	0,979	0,923	0,686	0,739	0,917	0,962	0,988
Myalgie (PT)	0,999	0,968	0,978	0,999	0,999	1,000	0,993	0,999	1,000	0,999
Nackenschmerzen (PT)	1,000	0,981	0,997	0,994	0,998	0,999	0,968	0,979	1,000	0,976
Arthralgie (PT)	0,999	0,981	0,988	0,999	0,999	0,999	0,981	0,999	0,999	0,972
Rückenschmerzen (PT)	0,992	0,999	0,998	0,993	0,999	0,997	0,978	0,993	0,998	0,972
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)	0,997	0,978	0,979	1,000	0,999	1,000	0,978	0,999	1,000	0,976
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,528	0,148	0,970	0,275	0,994	0,990	0,193	0,270	0,204	0,991
Kopfschmerz (PT)	0,764	0,756	0,960	0,633	0,872	0,761	0,480	0,356	0,572	0,388
Schwindelgefühl (PT)	0,998	0,973	0,987	0,998	0,998	0,999	0,972	0,998	0,999	0,974
Migräne (PT)	0,999	0,974	0,983	0,999	0,999	1,000	0,993	0,999	1,000	0,997
psychiatrische Erkrankungen (SOC)	0,993	0,947	0,997	0,994	0,995	1,000	0,974	0,997	0,996	0,943
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	0,999	0,981	0,988	0,997	0,999	0,999	0,981	0,999	0,999	0,979
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,287	0,976	0,999	0,995	0,994	0,970	0,971	0,476	0,999	0,322

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

Endpunkt ^a	Interaktions-p-Wert ^b – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
Schmerz im Oropharynx (PT)	0,989	0,961	0,999	1,000	0,997	0,997	0,998	0,986	1,000	0,998
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0,543	0,446	1,000	0,616	0,628	0,854	1,000	0,884	0,620	0,564
Ausschlag (PT)	0,998	0,996	0,983	0,999	0,999	0,999	0,982	0,998	1,000	0,974
Kontaktdermatitis (PT)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Pruritus (PT)	0,999	0,999	0,982	0,998	0,998	0,999	0,980	0,998	0,998	0,998

a: Eine Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 eine Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind (23). Für nicht dargestellte Endpunkte waren weniger als zehn Personen betroffen oder es traten weniger als zehn Ereignisse auf.

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

Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6066.5.5, r6066.5.6, r6067.2 und r6067.4 (60).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Tabelle 4-63: p-Werte der Interaktionstests Nebenwirkungen – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo

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

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

Endpunkt ^a	Interaktions-p-Wert ^b – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
(PT)										
Blutungen an der Injektionsstelle (PT)	0,998	0,981	0,982	1,000	0,999	0,999	0,984	1,000	1,000	0,977
Jucken an der Injektionsstelle (PT)	0,997	0,979	0,998	1,000	0,999	0,999	0,976	1,000	1,000	0,999
Ermüdung (PT)	0,998	0,981	0,982	1,000	0,999	0,999	0,984	1,000	1,000	0,977
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0,092	0,293	0,974	0,819	0,301	0,304	0,749	0,999	0,991	0,848
virale Infektion der oberen Atemwege (PT)	0,361	0,134	0,976	0,512	0,344	0,907	0,966	0,992	0,570	0,873
Infektionen der oberen Atemwege (PT)	0,997	0,998	0,999	0,994	0,994	0,997	0,999	1,000	1,000	0,999
Sinusitis (PT)	0,999	0,981	0,982	1,000	0,999	0,999	0,984	1,000	1,000	0,980
Hordeolum (PT)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Rhinitis (PT)	0,992	0,998	0,999	0,981	0,997	0,998	0,971	1,000	1,000	0,967
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	0,997	0,222	0,978	0,973	0,995	0,999	0,979	0,996	0,997	0,691
Schmerz während eines Eingriffes (PT)	0,996	0,955	0,959	1,000	0,997	0,999	0,976	1,000	1,000	0,977
Untersuchungen (SOC)	1,000	0,973	1,000	1,000	0,994	0,998	0,973	1,000	0,999	0,977
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	0,769	0,976	0,999	1,000	0,998	0,999	0,970	1,000	0,980	0,589

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

Endpunkt ^a	Interaktions-p-Wert ^b – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
Myalgie (PT)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Nackenschmerzen (PT)	0,999	0,981	0,982	1,000	0,999	0,999	0,975	1,000	1,000	0,980
Arthralgie (PT)	0,993	0,980	0,997	1,000	0,995	0,998	0,998	1,000	1,000	0,974
Rückenschmerzen (PT)	0,999	0,975	0,976	1,000	0,999	0,999	0,997	1,000	1,000	0,999
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)	0,997	0,978	0,979	1,000	0,999	1,000	0,981	1,000	1,000	0,974
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0,906	0,383	0,749	0,202	0,152	0,791	0,969	1,000	0,893	0,942
Kopfschmerz (PT)	0,945	0,795	0,976	0,539	0,479	0,997	0,977	0,742	0,999	0,648
Schwindelgefühl (PT)	0,999	1,000	0,978	1,000	0,998	1,000	0,980	1,000	1,000	0,998
Migräne (PT)	0,999	0,975	0,976	1,000	0,999	1,000	0,995	1,000	1,000	0,996
psychiatrische Erkrankungen (SOC)	1,000	0,999	0,999	1,000	0,997	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	0,998	0,981	0,982	1,000	0,999	0,999	0,984	1,000	1,000	0,977
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	0,258	0,971	0,980	0,945	0,983	0,790	0,979	1,000	1,000	0,273
Schmerzen im Oropharynx (PT)	1,000	0,978	0,979	1,000	0,999	0,999	0,981	1,000	1,000	0,974
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0,570	0,965	0,980	0,999	0,987	0,902	0,971	1,000	0,905	0,492
Ausschlag (PT)	0,992	0,963	0,979	0,999	0,999	0,999	0,974	1,000	0,930	0,964

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

Endpunkt ^a	Interaktions-p-Wert ^b – Lanadelumab 300 mg q4wks vs. Placebo									
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Gewicht	BMI	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	HAE-Typ	geografische Region	Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung	Historie von laryngealen HAE-Attacken
Kontaktdermatitis (PT)	0,997	0,979	0,982	1,000	0,998	0,999	0,976	1,000	1,000	0,999
Pruritus (PT)	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.

a: Eine Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 eine Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind (23). Für nicht dargestellte Endpunkte waren weniger als zehn Personen betroffen oder es traten weniger als zehn Ereignisse auf.

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

Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): Tabelle r6066.5.5, r6066.5.6, r6067.2 und r6067.4 (59).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

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

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

Mortalität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

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

Morbidität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

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

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

Bezüglich des Endpunkts Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in **Tabelle 4-64** dargestellt.

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

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		monatliche Attackenrate ^{a,b} [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert ^c
			Run-in Periode	Behandlungs-Phase		
HELP						
Historie von laryngealen HAE-Attacken [p-Interaktionswert = 0,033]						
ja	Placebo	27	4,465 (3,597)	2,537 (2,213)	1,995 (1,599; 2,487)	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	17	3,771 (2,108)	0,751 (0,802)	0,713 (0,460; 1,105)	0,358 (0,219; 0,583) < 0,001
nein	Placebo	14	3,168 (2,393)	2,296 (1,862)	1,796 (1,288; 2,505)	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	12	3,625 (3,086)	0,396 (0,786)	0,255 (0,114; 0,567)	0,142 (0,063; 0,318) < 0,001
<p>a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert.</p> <p>b: Ergebnisse eines Poisson Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean.</p> <p>c: Unadjustierter p-Wert aus dem Poisson-Modell</p> <p>Quelle: Studienbericht (DX-2930-30): Tabelle 14.2.2.16(7).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken. Die Effekte sind gleichgerichtet und in beiden Subgruppen besteht ein signifikanter Vorteil bei einer Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle vier Wochen im Vergleich zu Placebo. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken auszugehen (**Tabelle 4-64**).

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

Bezüglich des Endpunkts Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in **Tabelle 4-65** dargestellt.

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse mit Beleg ($p\text{-Wert} \leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme während der Behandlungsphase resultieren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Auftreten von HAE-Attacken, die in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme resultieren ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. In beiden Subgruppen besteht kein signifikanter Unterschied zwischen dem Behandlungs- und dem Placebo-Arm. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken auszugehen. Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase in einem Notaufnahme-Aufenthalt oder einer Krankenhausaufnahme traten generell nur selten auf, sodass auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar sind (**Tabelle 4-65**).

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

Bezüglich des Endpunkts Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in **Tabelle 4-66** dargestellt.

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p -Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		monatliche Attackenrate ^{a,b} [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert ^c
			Run-in Periode	Behandlungs- Phase		
HELP						
HAE-Attackenrate während der Run-in Periode [Attacken/4 Wochen] [p-Interaktionswert = 0,030]						
1 bis < 2	Placebo	12	0,00 (0,00)	0,03 (0,06)	0,00 (0,00; 0,03)	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	9	0,00 (0,00)	0,02 (0,05)	0,00 (0,00; 0,02)	0,35 (0,04; 2,70) 0,312
2 bis < 3	Placebo	8	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	n. b. n. b.	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	5	0,20 (0,45)	0,03 (0,07)	0,03 (0,01; 0,13)	n. b. (0,00; n. b.) > 0,999
≥ 3	Placebo	21	0,00 (0,00)	0,21 (0,49)	0,10 (0,05; 0,21)	-

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)		monatliche Attackenrate ^{a,b} [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. Placebo) (95 %-KI) p-Wert ^c
			Run-in Periode	Behandlungs-Phase		
	Lanadelumab 300 mg q4wks	15	0,06 (0,25)	0,00 (0,00)	n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.

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

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

c: Unadjustierter p-Wert aus dem Poisson-Modell

Quelle: Statistische Nachberechnung (DX-2930-03): r6066.3.3 (59).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Anzahl an Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die HAE-Attackenrate während der Run-in Periode. Da laryngeale HAE-Attacken sowohl während der Run-in Periode als auch während der Behandlungsphase nur sehr selten auftraten und die Berechnung der Effektschätzer nicht für alle Subgruppen möglich war, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (**Tabelle 4-66**).

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

Bezüglich des Endpunkts Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in **Tabelle 4-67** dargestellt.

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	Anzahl Studienteilnehmer mit Attacke n (%)	mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke [Tage] (95 %-KI) p-Wert (vs. Placebo) ^a	HR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert ^b
HELP					
Historie von laryngealen HAE-Attacken [p-Interaktionswert = 0,020]					
ja	Placebo	27	26 (96,30)	10 (4; 20) -	-

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	Anzahl Studienteilnehmer mit Attacke n (%)	mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten Attacke [Tage] (95 %-KI) p-Wert (vs. Placebo) ^a	HR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert ^b
	Lanadelumab 300 mg q4wks	17	15 (88,24)	13 (5; 28) 0,276	0,709 (0,373; 1,350) 0,296
nein	Placebo	14	14 (100)	8 (6; 18) -	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	12	5 (41,67)	n. b. (10; n. b.) <0,001	0,154 (0,053; 0,448) <0,001

a: p-Wert aus einem Log-Ranktest vergleicht die Lanadelumab-Arme mit dem Placebo-Arm. Für die KI und p-Werte wurde der Wald-Test verwendet.
b: HR stammen aus einem Proportional-Hazard Modell mit der Variable Behandlung. Für die KI und p-Werte wurde der Wald-Test verwendet.
Quelle: Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03): Tabelle r6066.8.2 (59).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke nach Tag 0 ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken. Die Effekte sind gleichgerichtet. In der Subgruppe „keine Historie von laryngealen HAE-Attacken“ sind die Effekte statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Lanadelumab 300 mg q4wks. Es ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken auszugehen (**Tabelle 4-67**).

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

Bezüglich des Endpunkts Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in **Tabelle 4-68** dargestellt.

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert ≤ 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	Attackenfreiheit n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RD (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	p-Wert ^b
HELP							
Historie von laryngealen HAE-Attacken [p-Interaktionswert = 0,037]							
ja	Placebo	27	1 (3,7)	-	-	-	-

Merkm ^a der Subgruppe	Studienarm	N	Attackenfreiheit n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RD (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	p-Wert ^b
	Lanadelumab 300 mg q4wks	17	2 (11,8)	3,467 (0,289; 41,527)	3,176 (0,311; 32,403)	0,081 (-0,088; 0,250)	0,549
nein	Placebo	14	0 (0,0)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	12	7 (58,3)	39,545 (1,918; 815,46)	17,308 (1,090; 274,74)	0,583 (0,304; 0,862)	0,001

a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.
b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.
Quelle: Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03): Tabelle r6066.5.7 (59).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit während der Behandlungsphase ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken. Die Effekte sind in den Subgruppen jeweils gleichgerichtet zugunsten von Lanadelumab, so dass nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen wird. In der Subgruppe „keine Historie von laryngealen HAE-Attacken“ waren die Effekte statistisch signifikant unterschiedlich. Da die Gruppen jedoch nur eine geringe Fallzahl aufweisen und weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (**Tabelle 4-68**).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

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

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

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Gesamt) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in **Tabelle 4-69** dargestellt.

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

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs-ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
HELP							
Gesamt							
Historie von laryngealen HAE-Attacken: 300 mg q2wks [p-Interaktionswert = 0,009]							
ja	Placebo	24/43 (56)	46,1 (19,4)	42,9 (21,6)	-3,3 (17,6)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	19/43 (44)	46,8 (15,9)	20,0 (18,4)	-26,9 (15,2)	-23,6 (-33,4; -13,9) < 0,001	-1,40 (-3,71; 0,91)
nein	Placebo	14/21 (67)	36,4 (14,0)	31,6 (13,8)	-4,8 (6,7)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	7/21 (33)	36,0 (18,9)	31,3 (25,9)	-4,7 (23,3)	0,2 (-14,5; 14,9) 0,982	0,01 (-3,06; 3,07)
a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt. Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.3.2 (60). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Gesamt) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken. Die Effekte in den Subgruppen sind nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe „Historie von laryngealen HAE-Attacken“ waren die Effekte bezüglich der LS Mean Differenz statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Lanadelumab 300 mg q2wks. Für den entgegengesetzten Effekt gab es keinen statistisch signifikanten Nachweis (Tabelle 4-69).

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

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Funktion) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in **Tabelle 4-70** dargestellt.

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

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungsende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
HELP							
Funktion							
Historie von laryngealen HAE-Attacken: 300 mg q2wks [p-Interaktionswert = 0,049]							
ja	Placebo	24/43 (56)	48,1 (28,1)	44,3 (28,2)	-3,8 (28,6)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	19/43 (44)	45,1 (20,4)	3,3 (7,9)	-41,8 (20,9)	-38,0 (-52,3; -23,6) < 0,001	-1,46 (-3,77; 0,85)
nein	Placebo	14/21 (67)	33,9 (16,9)	27,7 (18,9)	-6,3 (9,5)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	7/21 (33)	37,8 (35,0)	19,6 (33,0)	-18,2 (27,9)	-11,9 (-33,5; 9,7) 0,274	-0,68 (-3,72; 2,41)
a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt. Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.3.3 (60). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Funktion) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen HAE-Attacken. Die Effekte sind in den Subgruppen gleichgerichtet zugunsten von Lanadelumab. In der Subgruppe „Historie von laryngealen HAE-Attacken“ waren die Effekte bezüglich der LS Mean Differenz statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Lanadelumab 300 mg q2wks. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen Attacken auszugehen (**Tabelle 4-70**).

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

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

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

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungsende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
HELP							
Fatigue/Stimmung							
Historie von laryngealen HAE-Attacken: 300 mg q2wks [p-Interaktionswert = 0,021]							
ja	Placebo	24/43 (56)	40,8 (21,8)	41,5 (25,1)	0,6 (23,5)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	19/43 (44)	46,8 (20,9)	24,2 (27,7)	-22,6 (25,0)	-23,3 (-37,9; -8,6) 0,002	-0,94 (-3,25; 1,37)
nein	Placebo	14/21 (67)	37,9 (14,2)	33,9 (17,0)	-3,9 (18,1)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	7/21 (33)	23,6 (18,4)	27,9 (28,1)	4,3 (31,5)	8,2 (-13,9; 30,3) 0,460	0,34 (-2,72; 3,40)
a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt. Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.3.4 (60). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

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

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

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

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

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungsende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
HELP							
Angst/Scham							
Geschlecht: 300 mg q2wks [p-Interaktionswert = 0,037]							
männlich	Placebo	7/19 (37)	47,0 (24,6)	31,0 (26,6)	-16,1 (19,6)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	12/19 (63)	47,9 (26,1)	38,5 (27,8)	-9,4 (24,7)	6,7 (-14,2; 27,6) 0,523	0,28 (-1,40; 1,95)
weiblich	Placebo	31/45 (69)	44,9 (21,66)	40,7 (22,1)	-4,2 (15,1)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	14/45 (31)	54,5 (15,5)	30,1 (27,8)	-24,4 (31,7)	-20,2 (-34,4; -6,1) 0,006	-0,92 (-3,97; 2,13)
a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt. Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.3.5 (60). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Angst/Scham) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Geschlecht der Patienten. Die Effekte sind in den Subgruppen nicht gleichgerichtet. In der Subgruppe „weiblich“ waren die Effekte bezüglich der LS Mean Differenz statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten von Lanadelumab 300 mg q2wks. Für den entgegengesetzten Effekt gab es keinen statistisch signifikanten Nachweis (**Tabelle 4-72**).

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

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

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

Merkmals-Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs-ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
HELP							
Ernährung							
Abstammung: 300 mg q2wks [p-Interaktionswert = 0,005]							
weiß	Placebo	36/61 (59)	42,7 (29,2)	41,3 (29,4)	-1,4 (18,8)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	25/61 (41)	30,5 (22,0)	12,5 (20,4)	-18,0 (17,7)	-16,6 (-26,1; -7,1) 0,001	-0,89 (-3,32; 1,54)
andere	Placebo	2/3 (67)	18,8 (8,8)	6,3 (8,8)	-12,5 (0)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	1/3 (33)	50,0 n. b.	87,5 n. b.	37,5 n. b.	50,0 (5,3; 94,7) 0,029	n. b.
a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N=es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt. Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.3.6 (60). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Abstammung der Patienten. Die Effekte sind in den Subgruppen nicht gleichgerichtet. Für beide Subgruppen ergibt sich ein signifikanter Unterschied. Für die Abstammung „weiß“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lanadelumab 300 mg q2wks. Für die Abstammung „andere“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo. Da die Subgruppe „andere“ jedoch nur eine geringe Fallzahl aufweist, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (**Tabelle 4-73**).

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

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in **Tabelle 4-74** dargestellt.

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs-ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
HELP							
Ernährung							
BMI: 300mgq2wks [p-Interaktionswert = 0,038]							
< 18,5 kg/m ²	Placebo	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b.
18,5 kg/m ² bis < 25 kg/m ²	Placebo	12/18 (67)	39,6 (31,0)	44,8 (30,4)	5,2 (13,5)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	6/18 (33)	41,7 (21,9)	12,5 (15,8)	-29,2 (17,1)	-34,4 (-51,6; -17,1) <0,001	-2,23 (-5,35; 0,90)
25 kg/m ² bis < 30 kg/m ²	Placebo	9/17 (53)	40,3 (21,4)	36,1 (30,3)	-4,2 (21,7)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	8/17 (7)	21,9 (12,9)	4,7 (9,3)	-17,2 (16,3)	-13,0 (-29,8; 3,8) 0,126	-0,64 (-2,99; 1,72)
≥ 30 kg/m ²	Placebo	12/22 (55)	54,2 (30,3)	49,0 (28,4)	-5,2 (18,0)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	10/22 (45)	30,0 (27,1)	20,0 (27,8)	-10,0 (16,5)	-4,8 (-19,6; 10,0) 0,518	-0,27 (-2,63; 2,10)

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs-ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt.							
Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.3.7 (59).							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Ernährung) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den BMI der Patienten. Die Effekte sind in den Subgruppen gleichgerichtet. Für die Subgruppe „18,5 kg/m² bis < 25 kg/m²“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lanadelumab 300 mg q2wks. Es ist daher nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts durch den BMI auszugehen (**Tabelle 4-74**).

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

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

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert ≤ 0,05) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Responderanalyse (Score: Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	Anzahl an Non-Respondern (MCID=6) n/N (%) ^a	Anzahl an Respondern (MCID=6) n/N (%) ^a	OR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RD (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert
HELP						
Funktion						
Historie von laryngealen HAE-Attacken: 300 mg q2wks [p-Interaktionswert = 0,017]						
ja	Placebo	12/13 (92)	12/30 (40)	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	1/13 (8)	18/30 (60)	18,000 (2,062; 157,149) 0,009	1,895 (1,253; 2,866) 0,003	0,447 (0,224; 0,671) <0,001
nein	Placebo	6/10 (60)	8/11 (73)	-	-	-

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

a: Die MCID beschreibt Veränderungen eines Scores im Rahmen einer Intervention, die bedeutungsvoll für den Patienten ist. Die MCID des AE-QoL-Gesamtscores wurde anhand von 278 Patienten ausgewertet und beträgt 6 Punkte (35). N = Es werden alle Responder und Non-Responder in der jeweiligen Subgruppe dargestellt.

Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.5.1 (60).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Responderanalyse (Score: Funktion) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen Attacken. Die Effekte sind in den Subgruppen nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „Historie von laryngealen Attacken“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lanadelumab 300 mg q2wks. Da in der Subgruppe „Patienten ohne Historie von laryngealen HAE-Attacken“ jedoch weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (**Tabelle 4-75**).

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

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

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

Merkmaldersubgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungsende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
HELP							
Gesamt							
Historie von laryngealen HAE-Attacken: 300 mg q4wks [p-Interaktionswert = 0,024]							
ja	Placebo	24/39 (62)	46,1 (19,4)	42,9 (21,6)	-3,3 (17,6)	-	-

Merkm ^a der Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs-ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
	Lanadelumab 300 mg q4wks	15/39 (38)	50,7 (23,1)	24,5 (21,1)	-26,2 (18,3)	-22,9 (-34,0; -11,8) < 0,001	-1,26 (-3,87; 1,366)
nein	Placebo	14/26 (54)	36,4 (14,0)	31,6 (13,8)	-4,8 (6,7)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	12/26 (46)	41,6 (20,1)	33,9 (24,9)	-3,3 (6,7)	-2,84 (-16,1; 10,5) 0,671	0,22 (-2,08; 2,51)

a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt.
Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.4.1(60).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenz (Score: Gesamt) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen Attacken. Die Effekte in den Subgruppen sind gleichgerichtet. Für die Subgruppe „Historie von laryngealen Attacken“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lanadelumab 300 mg q4wks. Es wird daher von keiner Modifikation des Behandlungseffekts von Lanadelumab ausgegangen (**Tabelle 4-76**).

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

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

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

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs-ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
HELP							
Fatigue/Stimmung							
Historie von laryngealen HAE-Attacken: 300 mg q4wks [p-Interaktionswert = 0,010]							
ja	Placebo	24/39 (62)	40,8 (21,8)	41,5 (25,1)	0,6 (23,5)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	15/39 (38)	51,3 (25,6)	25,7 (26,3)	-25,7 (19,0)	-26,3 (-40,0; -12,6) < 0,001	-1,18 (-3,79; 1,44)
nein	Placebo	14/26 (54)	37,9 (14,2)	33,9 (17,0)	-3,9 (18,1)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	12/26 (46)	35,8 (24,7)	34,2 (30,3)	-1,7 (19,9)	2,26 (-14,1; 18,6) 0,783	0,11 (-2,18; 2,41)
a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N=es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt. Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.4.2 (60). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenz (Score: Fatigue/Stimmung) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Historie von laryngealen Attacken. Die Effekte in den Subgruppen sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „Historie von laryngealen Attacken“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lanadelumab 300 mg q4wks. Für den entgegengesetzten Endpunkt gab es keinen statistisch signifikanten Nachweis (**Tabelle 4-77**).

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

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Angst/Scham) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in **Tabelle 4-78** dargestellt.

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenzen (Score: Angst/Scham) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	n/N (%)	Baseline (Tag 0) Mittelwert (SD)	Behandlungs-ende (Tag 182) Mittelwert (SD)	Veränderung zu Baseline Mittelwert (SD)	LS Mean Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a	Hedges'g [95 %-KI]
HELP							
Angst/Scham							
Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung: 300 mg q4wks [p-Interaktionswert = 0,014]							
C1-INH	Placebo	20/36 (56)	39,4 (21,0)	35,4 (25,3)	-4,0 (17,2)	-	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	16/36 (44)	62,5 (28,4)	36,5 (31,1)	-26,0 (25,1)	-22,1 (-35,7; -8,5) 0,002	-1,02 (-3,34; 1,30)
orale Therapie	Placebo	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	-	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b.
C1-INH und orale Therapie	Placebo	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	-	-
	Lanadelumab 300 mg q4wks	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b.
keine LTP	Placebo	17/26 (65)	50,7 (21,7)	41,7 (19,9)	-9,1 (16,0)		
	Lanadelumab 300 mg q4wks	9/26 (35)	44,0 (26,4)	35,6 (22,4)	-8,3 (24,4)	0,74 (-16,0; 17,5) 0,930	0,04 (-2,88; 2,96)
a: Ergebnisse einer Analysis of Covariance (ANCOVA), adjustiert für Baseline Scores. N= es werden alle Studienteilnehmer der jeweiligen Subgruppe dargestellt.							
Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.4.3 (60).							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Mittelwertdifferenz (Score: Angst/Scham) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung. Die Effekte sind in den Subgruppen nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „C1-INH“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lanadelumab 300 mg q4wks. Für den entgegengesetzten Effekt in der Subgruppe „keine LTP“ gab es keinen signifikanten Nachweis. Für die Subgruppen „orale Therapie“ und „C1-INH und orale Therapie“ konnten aufgrund der geringen Gruppengröße keine Ergebnisse berechnet werden (**Tabelle 4-78**).

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

Bezüglich des Endpunkts AE-QoL Responderanalyse (Score: Angst/Scham) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in **Tabelle 4-79** dargestellt.

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse mit Beleg ($p\text{-Wert} \leq 0,05$) für eine Interaktion für den Endpunkt AE-QoL Responderanalyse (Score: Angst/Scham) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studien-arm	Anzahl an Non-Respondern (MCID=6) n/N (%) ^a	Anzahl an Responder n (MCID=6) n/N (%) ^a	OR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RD (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert
HELP						
Angst/Scham						
Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung: 300 mg q4wks [p-Interaktionswert = 0,044]						
C1-INH	Placebo	14/17 (82)	6/19 (32)	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	3/17 (18)	13/19 (68)	10,111 (2,087; 49,000) 0,004	2,708 (1,332; 5,507) 0,006	0,513 (0,235; 0,790) < 0,001
orale Therapie	Placebo	0/1 (0)	1/1 (100)	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	1/1 (100)	0/1 (0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
C1-INH und orale Therapie	Placebo	0/0 (n. b.)	0/1 (0)	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	0/0 (n. b.)	1/1 (100)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.

Merkmals-Subgruppe	Studienarm	Anzahl an Non-Respondern (MCID=6) n/N (%) ^a	Anzahl an Responder n (MCID=6) n/N (%) ^a	OR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RR (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert	RD (vs. Placebo) 95 %-KI p-Wert
keine LTP	Placebo	7/12 (58)	10/14 (71)	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	5/12 (42)	4/14 (29)	0,560 (0,110; 2,862) 0,486	0,756 (0,329; 1,736) 0,509	-0,144 (-0,544; 0,26) 0,481

a: Die MCID beschreibt Veränderungen eines Scores im Rahmen einer Intervention, die bedeutungsvoll für den Patienten ist. Die MCID des AE-QoL-Gesamtscores wurde anhand von 278 Patienten ausgewertet und beträgt 6 Punkte (35). N=Es werden alle Responder und Non-Responder in der jeweiligen Subgruppe dargestellt.

Quelle: Statistische Nachberechnungen PRO-Daten (DX-2930-03): Tabelle 4.6.1 (60).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt AE-QoL Responderanalyse (Score: Angst/Scham) ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung. Die Effekte sind in den Subgruppen nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „C1-INH“ ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Lanadelumab 300 mg q4wks. Für den entgegengesetzten Effekt in der Subgruppe „keine LTP“ gab es keinen statistisch signifikanten Nachweis. Für die Subgruppen „orale Therapie“ und „C1-INH und orale Therapie“ konnten aufgrund der geringen Gruppengröße keine Ergebnisse berechnet werden. Es wird von keiner Effektmodifikation des Behandlungseffekts von Lanadelumab ausgegangen (**Tabelle 4-79**).

Nebenwirkungen: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

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

Belege für eine Effektmodifikation – Häufigste (5%) UE: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) (Lanadelumab 300 mg q2wks)

Bezüglich des UEs „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (SOC) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in **Tabelle 4-80** dargestellt.

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für das UE „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmals-Subgruppe	Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RD (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	p-Wert ^b
HELP							
BMI [p-Interaktionswert = 0,038]							
< 18,5 kg/m ²	Placebo	3	0 (0,0)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	0	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
18,5 kg/m ² bis < 25 kg/m ²	Placebo	12	4 (33,3)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	7	3 (42,9)	1,500 (0,220; 10,218)	1,286 (0,399; 4,148)	0,095 (-0,358; 0,549)	1,000
25 kg/m ² bis < 30 kg/m ²	Placebo	15	4 (26,7)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	10	8 (80,0)	11,000 (1,603; 75,502)	3,000 (1,226; 7,339)	0,533 (0,199; 0,867)	0,015
≥ 30 kg/m ²	Placebo	11	6 (54,5)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	10	4 (40,0)	0,556 (0,098; 3,148)	0,733 (0,289; 1,861)	-0,145 (-0,568; 0,277)	0,670
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.</p> <p>Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03): r6067.5 (59).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den BMI der Patienten. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „25 kg/m² bis < 30 kg/m²“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar. Da die Gruppen jedoch nur eine geringe Fallzahl aufweisen und weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (**Tabelle 4-80**).

Belege für eine Effektmodifikation – Häufigste (5%) UE: Schmerzen an der Injektionsstelle (PT) (Lanadelumab 300 mg q2wks)

Bezüglich des UEs „Schmerzen an der Injektionsstelle“ (PT) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in **Tabelle 4-81** dargestellt.

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für das UE „Schmerzen an der Injektionsstelle“ (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmals-Subgruppe	Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RD (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	p-Wert ^b
HELP							
BMI [p-Interaktionswert = 0,042]							
< 18,5 kg/m ²	Placebo	3	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
	Lanadelumab 300 mg q2wks	0	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
18,5 kg/m ² bis < 25 kg/m ²	Placebo	12	4 (33,3)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	7	3 (42,9)	1,500 (0,220; 10,218)	1,286 (0,399; 4,148)	0,095 (-0,358; 0,549)	1,000
25 kg/m ² bis < 30 kg/m ²	Placebo	15	2 (13,3)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	10	7 (70,0)	15,167 (2,029; 113,346)	5,250 (1,358; 20,302)	0,567 (0,235; 0,899)	0,009
≥ 30 kg/m ²	Placebo	11	6 (54,5)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	10	4 (40,0)	0,556 (0,098; 3,148)	0,733 (0,289; 1,861)	-0,145 (-0,568; 0,277)	0,670
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.</p> <p>Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03): r6051.6 (59).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schmerzen an der Injektionsstelle (PT)“ ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch den BMI der Patienten. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „25 kg/m² bis < 30 kg/m²“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar. Da die Gruppen jedoch nur eine geringe Fallzahl

aufweisen und weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, sind auftretende Interaktionen jedoch nicht valide interpretierbar (**Tabelle 4-81**).

Belege für eine Effektmodifikation – Häufigste (5%) UE: virale Infektion der oberen Atemwege (PT) (Lanadelumab 300 mg q2wks)

Bezüglich des UEs „virale Infektion der oberen Atemwege“ (PT) ließ sich ein Beleg identifizieren. Die detaillierte Subgruppenanalyse ist in **Tabelle 4-82** dargestellt.

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für das UE „virale Infektion der oberen Atemwege“ (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal der Subgruppe	Studienarm	N	UE n (%)	OR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RR (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	RD (vs. Placebo) 95 %-KI ^a	p-Wert ^b
HELP							
Gewicht [p-Interaktionswert = 0,042]							
< 50 kg	Placebo	2	0 (0,0)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	8	0 (0,0)	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b. n. b.	n. b.
50 kg bis < 75 kg	Placebo	24	9 (37,5)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	10	2 (20,0)	0,417 (0,072; 2,412)	0,533 (0,139; 2,043)	-0,175 (-0,490; 0,140)	0,437
75 kg bis < 100 kg	Placebo	9	1 (11,1)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	8	6 (75,0)	24,000 (1,741; 330,804)	6,750 (1,019; 44,711)	0,639 (0,275; 1,000)	0,015
≥ 100 kg	Placebo	6	1 (16,7)	-	-	-	-
	Lanadelumab 300 mg q2wks	9	2 (22,2)	1,429 (0,100; 20,437)	1,333 (0,153; 11,641)	0,056 (-0,348; 0,459)	1,000
<p>a: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen.</p> <p>b: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.</p> <p>Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.</p> <p>Quelle: Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03): r6051.5 (59).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „virale Infektion der oberen Atemwege (PT)“ ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Gewicht der Patienten. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „75 kg bis < 100 kg“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Vergleichsarm feststellbar. Da die Gruppen jedoch nur eine geringe Fallzahl aufweisen und weniger als zehn Ereignisse aufgetreten sind, sind auftretende Interaktionen nicht valide interpretierbar (**Tabelle 4-82**).

Fazit zur Subgruppenanalyse

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigten trotz einiger Belege über die Subgruppen hinweg keine konsistenten Ergebnisse, die auf eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal schließen lassen könnten. Somit stützen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen die Ergebnisse der jeweiligen Behandlungsarme Lanadelumab 300 mg q2wks und Lanadelumab 300 mg w4wks.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Datenquellen
HELP	Studienprotokoll (DX-2930-03) (6)
	Studienbericht (DX-2930-03) (7)
	Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03) (59)
	Statistischer Analyseplan (DX-2930-03) (61)
	PRO-Bericht (DX2930-03) (44)
	Statistische Nachberechnungen (DX-2930-03); PRO-Daten (60)
	Statistischer Analyseplan (DX-2930-03); PRO-Daten (62)
	Clinicaltrials.gov; NCT02586805 (49)
	EU Clinical Trials Register: 2015-003943-20 (50)
	WHO ICTRP: NCT02586805; DRKS00010438 (51, 52)
	Banerji et al., 2018 (57); Banerji 2019 (45)
	Riedl et al., 2020 (48)
	Lumry et al., 2020 (47)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

Nachdem die systematische Informationsbeschaffung keine RCT identifizierte, die den Nutzen von dem zu bewertenden Arzneimittel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem direkten, randomisierten Vergleich gegenüberstellt, wurde nach RCT gesucht, um die Durchführbarkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs über einen gemeinsamen Brückenkomparator zu prüfen. Die Informationsbeschaffung folgte dabei den in Tabelle 4-57 beschriebenen Selektionskriterien.

Tabelle 4-83: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – RCT für indirekte Vergleiche

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studienpopulation	Patienten (ab 12 Jahren) mit wiederkehrenden HAE-Attacken (für die eine routinemäßige Prophylaxe indiziert ist)	Abweichende Studienpopulation	Gemäß Lanadelumab Fachinformation (1)
2	Intervention	HAE-Langzeitprophylaxe <ul style="list-style-type: none"> • mit Lanadelumab ODER • mit C1-INH 	andere Intervention	Zu bewertendes Arzneimittel bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie für die frühe Nutzenbewertung von Lanadelumab
3	Vergleichstherapie	Placebo oder anderer gemeinsamer (Brücken-) Komparator	Abweichende Vergleichstherapie	Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich
4	Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen analog den Anforderungen des G-BA zur Nutzenbewertung gemäß § 5 Abs. 2 VerfO
5	Studientyp	RCT	Keine RCT	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gemäß § 5 Abs. 3 VerfO

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
6	Studiendauer	24 Wochen oder länger	Weniger als 24 Wochen	Mindeststudiendauer bei chronischen Erkrankungen
7	Publikationstyp ^a	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract, Poster	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist erforderlich zur Bewertung der Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs sowie zur Beurteilung der Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. ClinicalTrials.gov) können im Rahmen der Studienregistersuche ebenfalls berücksichtigt werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde die RCT HELP identifiziert, die bereits ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben und mit Ergebnissen gegen Placebo dargestellt ist. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie einer Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH konnte keine RCT identifiziert werden, die die Kriterien für den Einschluss in die Nutzenbewertung erfüllte. Die umfassende Beschreibung der Informationsbeschaffung ist in Anhang 4-A bis Anhang 4-D dargelegt.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer

Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

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

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

Tabelle 4-84: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Lanadelumab					
DX-2930-02	nein	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsphase:</u> 14 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab (zweimalig 30 mg) • Lanadelumab (zweimalig 100 mg) • Lanadelumab (zweimalig 300 mg) • Lanadelumab (zweimalig 400 mg)
HELP (DX-2930-03)	ja	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsphase:</u> 26 Wochen <u>Follow-up Phase:</u> 8 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab (300 mg q2wks) • Lanadelumab (300 mg q4wks) • Lanadelumab (150 mg q4wks) • Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
C1-INH					
LEVP 2005-1/Part B CHANGE-1 Trial Part B	nein	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsphase:</u> 2 x 12 Wochen, Cross-Over Design	<ul style="list-style-type: none"> • C1-INH (1.000 IE) IV, 2 mal pro Woche / alle 3 bis 4 Tage • Placebo, 2 mal pro Woche / alle 3 bis 4 Tage
0624-206	nein	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsphase:</u> 2 x 8 Wochen, Cross-Over Design	<ul style="list-style-type: none"> • C1-INH (1.000 IE mit 24.000 IE rHuPH20) SC, alle 3 bis 4 Tage / 2 mal pro Woche • C1-INH (2.000 IE mit 48.000 IE rHuPH20) SC, alle 3 bis 4 Tage
SHP616-300	nein	ja	abgeschlossen	<u>Screening Phase:</u> 21 Tage <u>Behandlungsphase:</u> 2 x 14 Wochen, partial Cross-Over Design	<ul style="list-style-type: none"> • C1-INH (2.000 IE) SC, 2 mal pro Woche / alle 3 bis 4 Tage • Placebo
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-58 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Lanadelumab	
DX-2930-02	Ausschluss aufgrund der zu kurzen Studiendauer von 14 Tagen.
C1-INH	
LEVP 2005-1/Part B (CHANGE-1 Part B)	Ausschluss aufgrund Studiendauer: Behandlungsphase 12 Wochen
0624-206	Ausschluss aufgrund Intervention: SC Applikation in Kombination mit Hyaluronidase (rHuPH20)
SHP616-300	Ausschluss aufgrund Intervention: SC Applikation von 2.000 IE C1-INH

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

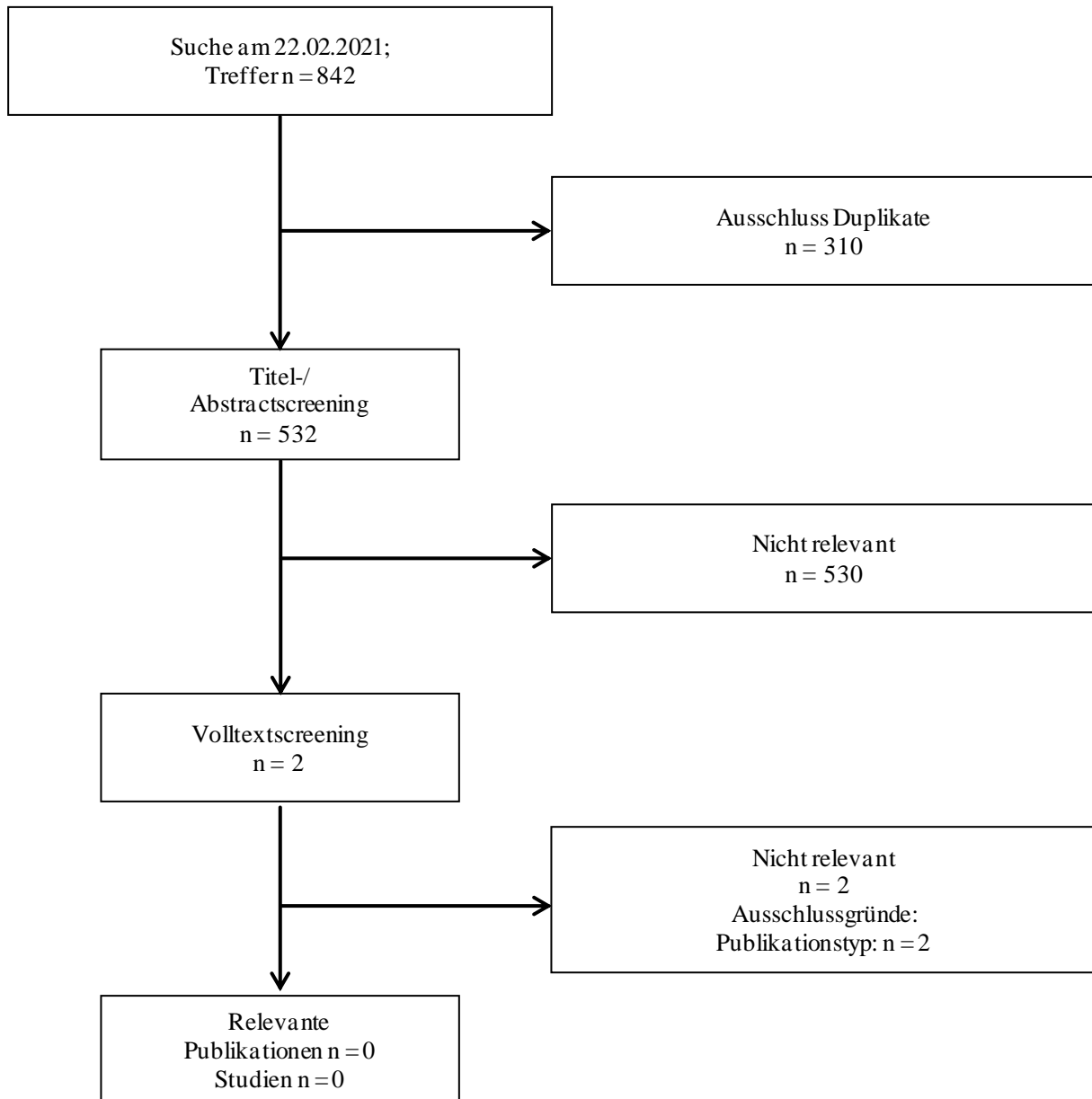


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Es wurden neben der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HELP, siehe Abschnitt 4.3.1.1.2] keine RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Es wurden neben der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HELP, siehe Abschnitt 4.3.1.1.3] keine relevante RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert.

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Es wurden neben der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HELP, siehe Abschnitt 4.3.1.1.4] keine RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Es wurden neben der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [HELP, siehe Tabelle 4-13: Resultierender Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel] keine RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert.

Von einer erneuten Beschreibung der für das zu bewertende Arzneimittel Lanadelumab verfügbaren RCT HELP wird abgesehen und auf Abschnitt 4.3.1.2 verwiesen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des IT-T-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-90: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Nachdem die systematische Informationsbeschaffung weder RCT identifizierte, die die Wirksamkeit und Sicherheit von dem zu bewertenden Arzneimittel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem direkten, randomisierten Vergleich gegenüberstellt, noch geeignete RCT die die zweckmäßige Vergleichstherapie C1-INH für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich aufzeigte, wurde weiter gesucht nach klinischen Studien, die einen nicht-randomisierten Vergleich der betreffenden Interventionen erlauben.

Die Informationsbeschaffung folgt dabei den in Tabelle 4-65 beschriebenen Selektionskriterien.

Tabelle 4-91: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – nicht randomisierte vergleichende Untersuchungen

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1 Studienpopulation	Patienten (ab 12 Jahren) mit wiederkehrenden HAE-Attacken (für die eine routinemäßige Prophylaxe indiziert ist)	Abweichende Studienpopulation	Gemäß Lanadelumab Fachinformation (1)
2 Intervention	HAE-Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab	andere Intervention	Zu bewertendes Arzneimittel
3 Vergleichstherapie	HAE-Langzeitprophylaxe mit C1-INH	Kein Vergleich gegenüber C1-INH	Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
4 Endpunkte	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen analog den Anforderungen des G-BA zur Nutzenbewertung gemäß § 5 Abs. 2 VerfO
5 Studientyp	Vergleichende Untersuchungen	Studien, die keine vergleichenden klinischen Daten umfassen	Umsetzung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung
6 Studiendauer	24 Wochen oder länger	Weniger als 24 Wochen	Mindeststudiendauer bei chronischen Erkrankungen
7 Publikationstyp^a	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-, TREND oder STROBE-Statements genügt und so eine Einschätzung der	Keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract, Poster	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist erforderlich zur Bewertung der Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs sowie zur Beurteilung der Ergebnisse zu

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
	Studienergebnisse ermöglicht		Wirksamkeit und Sicherheit
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. ClinicalTrials.gov) können im Rahmen der Studienregistersuche ebenfalls berücksichtigt werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Die umfassende Beschreibung der Informationsbeschaffung ist in Anhang 4-A bis Anhang 4-D dargelegt.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-92: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PATCH	nein	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsphase:</u> 182 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • C1-INH (1.000 I.E. IV alle 3 bis 7 Tage) • Lanadelumab (300 mg q2wks)
HELP (DX-2930-03) Post-hoc Vorher-Nachher-Vergleich der Patienten mit Vortherapie C1-INH LTP	nein	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsphase</u> C1-INH: 12 Monate <u>Behandlungsphase</u> Lanadelumab: 26 Wochen <u>Follow-up Phase:</u> 8 Wochen	Dosisgruppe q2w: <ul style="list-style-type: none"> • C1-INH (500-2.000 I.E. 3x/Woche – alle 5 Tage) • Lanadelumab (300 mg q2wks) Dosisgruppe q4w <ul style="list-style-type: none"> • C1-INH (500-6.000 I.E. 3x/Woche – alle 5 Tage) • Lanadelumab (300 mg q4wks)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-66 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Es wurde keine der identifizierten nicht randomisierten vergleichenden Studien ausgeschlossen.

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

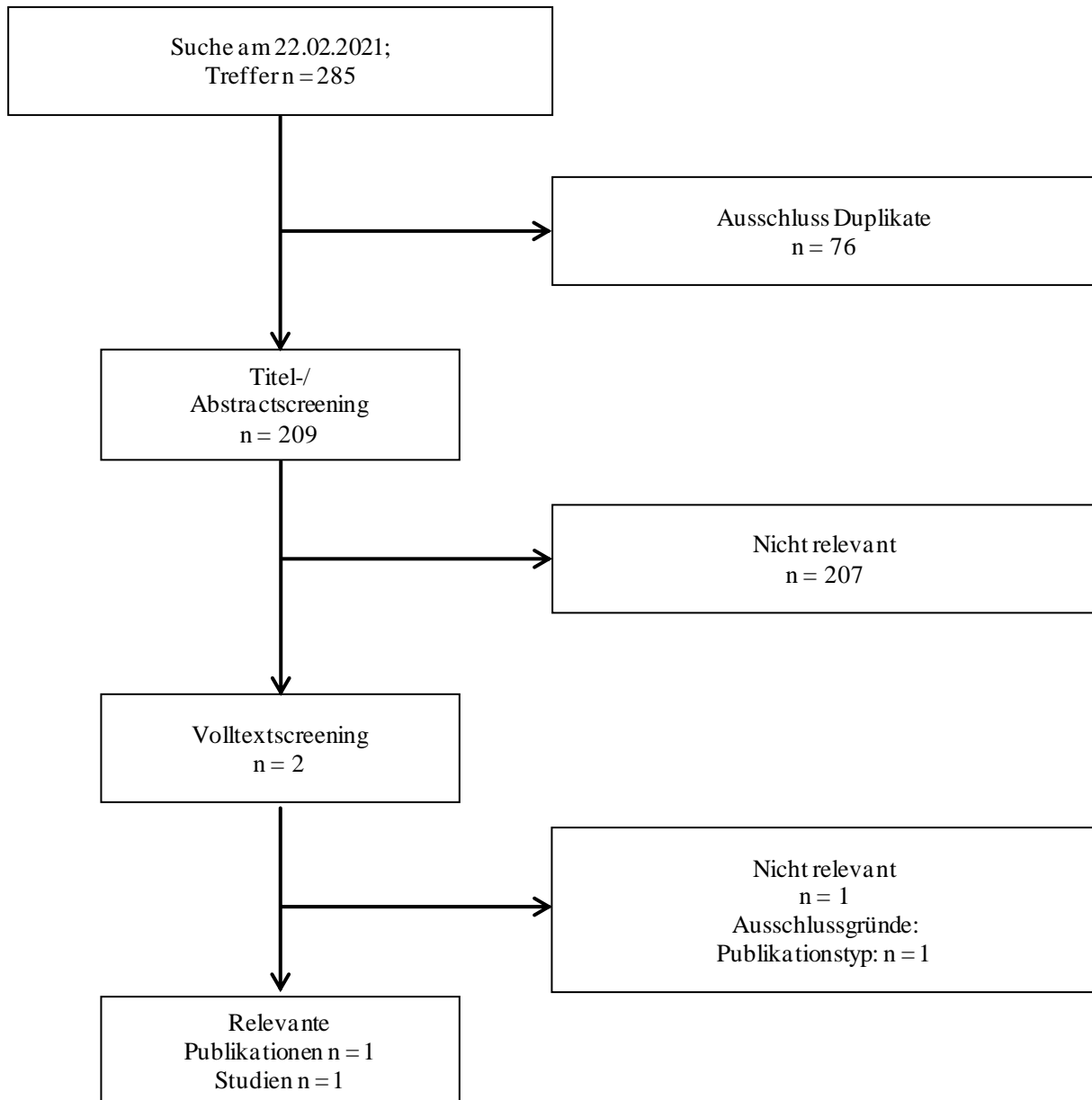


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu Lanadelumab, und darauf basierend zu nicht-randomisierten vergleichenden Studien, identifizierte nach Duplikatausschluss insgesamt 209 Treffer, welche daraufhin nach den vorab festgelegten Selektionskriterien untersucht wurden (siehe Abschnitt 4.2.2). Studien, die bereits in der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche identifiziert wurden, wurden hier im Verlauf des Titel- und Abstractscreenings als Duplikate ausgeschlossen, jedoch in der Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Studien beibehalten.

Es wurde eine relevante Publikation zu einer nicht-randomisierten vergleichenden Studie identifiziert. Dabei handelt es sich um eine prospektive Real Life Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (29, 32, 33).

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizierte nach Duplikatausschluss insgesamt 1.663 Treffer. Nach Sichtung von Titel und Abstrakt wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 36 Treffer als relevant eingestuft und in die Volltextsichtung einbezogen. Es wurden 31 Publikationen begründet ausgeschlossen. Die bibliographische Recherche ergab fünf relevante Publikationen zu zwei Studien. Dabei handelt es sich um die Open-Label-Extensionsstudie CHANGE-3 (LEVP 2006-4, (63)), als Verlängerungsstudie zur Cinryze 500 I.E.[®]-Zulassungsstudie CHANGE-1 Part B, sowie um die Open-Label-Extensionsstudie COMPACT-OLE (64-67) als offene Verlängerungsstudie zur Berinert 2000/3000[®]-Zulassungsstudie COMPACT.

Die identifizierte Open-Label-Extensionsstudie CHANGE-3 (LEVP 2006-4) findet als Datenquelle für patientenindividuelle Studiendaten zur Therapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Berücksichtigung im Rahmen der Takeda-gesponsorten nicht-randomisierten vergleichenden Studie PATCH.

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-66) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-93: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
<Studie>				
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder-ergebnisse.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert</p>				

Im Rahmen der Studienregistersuche vom 22.02.2021 nach nicht randomisierten vergleichenden Studien wurde keine Studie identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-67 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 22.02.2021

4.3.2.2.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-66) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA identifizierte keine nicht-randomisierte vergleichende Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Tabelle 4-94: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie>	-	-	-	-
Stand der Information: 22.02.2021 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-68 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 22.02.2021

4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool: Nicht randomisierte vergleichende Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.2.1.1, 4.3.2.2.1.2, 4.3.2.2.1.3, 4.3.2.2.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.2.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-95: Resultierender Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
PATCH	nein	ja	nein	ja (11)	nein	nein
Hahnet a.l., 2020	nein	nein	ja	nein	nein	ja (29, 32, 33)
HELP (DX-2930-03)* <i>Post-hoc</i> Vorher-Nachher-Vergleich der Patienten mit Vortherapie C1-INH LTP	nein	ja	nein	ja (68)	nein	nein

* Die im randomisierten Vergleich erhobenen Auswertungen der placebokontrollierten RCT HELP finden sich bereits in Abschnitt 4.3.1.1.5 dargestellt.
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.2.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien.

4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Der Nachweis des Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber einer HAE-Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH erfolgt primär auf Basis der zum Zwecke der Nutzenbewertung durchgeführten Studie PATCH („PATient level comparison of Efficacy and Safety of

Takhzyro® vs. Cinryze® based on CHANGE and HELP studies“). Bei der PATCH-Studie handelt es sich um eine zum Zwecke der Nutzenbewertung generierten nicht randomisierten sondern Confounder-adjustierten vergleichenden Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab gegenüber einer Langzeitprophylaxe mit C1-INH.

Die PATCH Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab mit der von C1-INH unter Adjustierung für die zuvor identifizierten Confounder, basierend auf unabhängig voneinander erhobenen patientenindividuellen Daten aus Takeda-gesponsorten klinischen Studien. Ziel war es, durch die Adjustierung nach Confoundern eine Gegenüberstellung der Therapieeffekte zur Wirksamkeit und Sicherheit unter Gewährleistung einer strukturellen Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen durchzuführen, für vergleichbar operationalisierte patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet und über einen einheitlichen Beobachtungszeitraum von 182 Tagen. Die Planung und Durchführung der PATCH-Studie erfolgte unter Berücksichtigung der vom IQWiG veröffentlichten methodischen Anforderungen für die Generierung neuer Evidenz zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [IQWiG Rapid Report A19-43 „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (9)], auch wenn im vorliegenden Dossier die Datengrundlage klinische Studien bilden und nicht versorgungsnaher Daten: Auf Seiten Lanadelumab sind es die RCT HELP (siehe Abschnitt 4.3.1.2) sowie die Extensionsstudie HELP Open-Label Extension (HELP-OLE); für C1-INH liegen geeignete patientenindividuelle Studiendaten vor aus der offenen Fortsetzungsstudie CHANGE-3 (LEVP 2006-4) und der Zulassungsstudie CHANGE-1 Part B, auch wenn letztere selbst aufgrund der zu kurzen Beobachtungsdauer nicht relevant ist.

Darüber hinaus werden zwei Prä-Post-Untersuchungen als weitere nicht-randomisierte vergleichende Studien vorgelegt, wovon es sich einerseits um eine prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm handelt sowie um eine *post hoc*-Auswertung derjenigen Patienten in der Lanadelumab-Zulassungsstudie HELP, für die eine vorherige Langzeitprophylaxe mit C1-INH dokumentiert war. Bei der Ableitung des Zusatznutzens von Lanadelumab werden auch die Ergebnisse der Zulassungsstudie HELP einbezogen.

Tabelle 4-70 gibt einen Überblick über die relevanten nicht-randomisierten vergleichenden Untersuchungen, die im Anschluss jeweils einzeln hinsichtlich Studiendesign und Patientenpopulationen beschrieben werden.

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

Tabelle 4-96: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PATCH	Kontrollierte Studie mit sowohl doppelt verblindeten als auch offen behandelten parallelen Interventionsgruppen unter Confounder-Adjustierung	Weibliche und männliche Patienten ab 12 Jahren mit HAE Typ I oder II	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab 300 mg q2w (n=111) • C1-INH 1.000 I.E. i.v. alle 3-7 Tage (n=120) 	Behandlungsperiode 182 Tage	<u>HELP Studien:</u> 41 Studienzentren in sechs Ländern HELP: 03/2016 bis 04/2017 HELP-OLE 05/2016 bis 10/2019 <u>CHANGE-3:</u> 47 Zentren in USA 03/2006 bis 06/2009	Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl HAE-Attacken • Reduktion von HAE Attacken • Attackenfreie Patienten Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikum s Ulm Hahn et al., 2020	Offener intra individuell kontrollierter Prä- Post-Vergleich	Weibliche und männliche Patienten ab 12 Jahren mit HAE Typ I oder II Unzureichende Krankheitskontroll e unter Bedarfsmedikation oder/und LTP C1- INH	12 Teilnehmer wurden in die Analyse eingeschlossen, 9 Teilnehmer erhielten Bedarfsmedikation vor Umstellung auf Lanadelumab, 3 Teilnehmer erhielten vor Lanadelumab- Einstellung eine LTP mit C1-INH: <ul style="list-style-type: none"> • Vorher C1-INH 1000 I.E. i.v. 2x/Woche (n=3) • Nachher Lanadelumab 300 mg q2wks (n = 3) 	Beobachtungszeitrau m Jeweils 6 Monate	Deutschland Durchführungszeitrau m unbekannt	Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl HAE- Attacken Gesundheitsbezogen e Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> • AE-QoL

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HELP (DX-2930-03)* <i>Post-hoc</i> Vorher-Nachher- Vergleich der Patienten mit Vortherapie C1-INH LTP	Post-hoc intraindividuell kontrollierter Vergleich offener Vorbehandlung mit LTP C1-INH im Vergleich zu doppelblind randomisierter Lanadelumab (Post-) Behandlung	Weibliche und männliche Patienten ab 12 Jahren mit HAE Typ I oder II Dokumentierte Vortherapie mit LTP C1-INH	126 Teilnehmer wurden in HELP randomisiert, 33 Teilnehmer in den zulassungskonformen Lanadelumab-Armen hatten eine vorherige LTP C1-INH: Dosisgruppe q2w (N=14): • Vorher C1-INH 1000 I.E. i.v. • Nachher Lanadelumab 300 mg q2wks Dosisgruppe q4w (N=19): • Vorher C1-INH 1000 I.E. i.v. • Nachher Lanadelumab 300 mg q4wks	Baseline-Dokumentation der Vormedikation sowie der historischen Attackenraten in den letzten 1/3/12 Monaten vor Einschluss Washout: 2 Wochen Run-in Periode: 4 bis 8 Wochen Behandlung mit Lanadelumab: 26 Wochen Follow-up (wenn kein Rollover in HELP-Extension stattfindet): 8 Wochen	41 Studienzentren in sechs Ländern (USA, Vereinigtes Königreich, Italien, Deutschland, Kanada und Jordanien) Zeitraum: 03/2016 bis 04/2017	Morbidität • Anzahl an HAE-Attacken
<p>* Die im randomisierten Vergleich erhobenen Auswertungen der placebokontrollierten RCT HELP finden sich bereits in Abschnitt 4.3.1.1.5 dargestellt. Quellen: SAPPATCH (12), Studienbericht PATCH (11), Hahn et al., 2020 (29, 32, 33), Studienprotokoll HELP (DX-2930-03) (6), Studienbericht HELP (DX-2930-03) (7), HELP <i>post-hoc</i> Auswertung (DX-2930-03) (68). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die zur Nutzenbewertung in Abschnitt 4.3.2.2.1 dargestellten Ergebnisse der drei vorliegenden nicht randomisierten vergleichenden Studien beziehen sich auf die Studienpopulation gemäß Zulassung von Lanadelumab. Diese umfasst Patienten über 12 Jahre mit HAE-Typ I und II. Die Charakterisierung der Intervention (Tabelle 4-71) und der Studienpopulation (Tabelle 4-72) wird nachfolgend dargestellt.

Tabelle 4-97: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Lanadelumab	C1-INH	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
PATCH	Lanadelumab 300 mg q2wks	C1-INH 1.000 I.E. i.v. alle 3 bis 7 Tage	Bedarfsmedikation zur Behandlung akuter HAE-Attacken war erlaubt
Hahn et al., 2020	Lanadelumab 300 mg q2wks	Vorhergehende Langzeitprophylaxe mit C1-INH 1.000 I.E. i.v. 2x/Woche*	Bedarfsmedikation zur Behandlung akuter HAE-Attacken war erlaubt
Post-hoc aus HELP	<u>Dosisgruppe q2w:</u> Lanadelumab 300 mg q2wks <u>Dosisgruppe q4w:</u> Lanadelumab 300 mg q4wks	<u>Dosisgruppe q2w:</u> Vorhergehende Langzeitprophylaxe mit C1-INH ^a mit Einzeldosen 500- 2.000 I.E. in Frequenzen von 3x/Woche – alle 6 Tage <u>Dosisgruppe q4w:</u> Vorhergehende Langzeitprophylaxe mit C1-INH ^a mit Einzeldosen 500- 6.000 I.E. in Frequenzen von 3x/Woche – alle 5 Tage	Bedarfsmedikation zur Behandlung akuter HAE-Attacken war erlaubt
<p>*N=2 Patienten erhielten C1-INH als Langzeitprophylaxe per subkutaner Applikation, N=1 Patient erhielt C1-INH als Langzeitprophylaxe per intravenöser Verabreichung (29, 32, 33)</p> <p>a: Die erhaltene Vortherapie wurde im Rahmen des Studieneinschlusses dokumentiert. Die Angaben beschreiben die Spanne der dokumentierten C1-INH-Dosierungen in den beiden relevanten Dosisgruppen hinsichtlich der Höhe der Einzeldosis sowie der Dosierungsfrequenz.</p> <p>Quellen: SAPPATCH (12), Studienbericht PATCH (11), Hahn et al., 2020 (29, 32, 33), Studienprotokoll (DX-2930-03) (6), Studienbericht (DX-2930-03) (7), Table 16.2.4.4 Listing of Prior and Concomitant Medications.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Tabelle 4-98: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht m/w (%)	Abstammung n (%)	HAE Typ I / II (%)
PATCH					
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	-	69/42 (62,2/37,8)	Weiß/kaukasisch: 106 (95,5) andere: 5 (4,4)	-
C1-INH 1.000 I.E. alle 3-7 Tage	120	-	91/29 (75,8/24,2)	Weiß/kaukasisch: 103 (85,8) andere: 17 (14,2)	-
Prospektive Beobachtungsstudie der Universitätsklinik Ulm (Hahn et al., 2020, Patienten mit Vortherapie C1-INH)					
Umstellung von C1-INH auf Lanadelumab 300 mg q2wks	3	60,3 (21,1)	0/3 (0/100)	-	3/0 (100/0)-
HELP Post-hoc Auswertung (Patienten mit Vortherapie C1-INH)					
Dosisgruppe q2w	14	41,8 (15,11)	6/8 42,9/57,1	Weiß/kaukasisch: 13 (92,9) andere: 1 (7,1)	12/2 (85,7 / 14,3)
Dosisgruppe q4w	19	39,3 (12,3)	6/13 31,6/68,4	Weiß/kaukasisch: 14 (73,7) andere: 5 (26,3)	18/1 (94,7/5,3)
Quelle: Studienbericht PATCH (11), Hahn et al., 2020 (29, 32, 33), HELP (DX-2930-03): Post-hoc Auswertung (68)					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text daraufhin.

PATCH: Patient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro® vs. Cinryze® based on CHANGE and HELP studies

Bei der PATCH-Studie handelt es sich um eine zum Zwecke der Nutzenbewertung generierten nicht randomisierten sondern Confounder-adjustierten vergleichenden Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab gegenüber einer Langzeitprophylaxe mit C1-INH.

Zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 wird primär die zum Zwecke der Nutzenbewertung durchgeführte Studie PATCH („PATient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro® vs. Cinryze® based on CHANGE and HELP studies“) herangezogen. Die Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab mit der von C1-INH unter Adjustierung für die zuvor identifizierten Confounder, basierend auf unabhängig voneinander erhobenen patientenindividuellen Daten. Ziel war es, durch die Adjustierung nach Confoundern eine Gegenüberstellung der Therapieeffekte zur Wirksamkeit und Sicherheit unter Gewährleistung einer strukturellen Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen durchzuführen, für möglichst vieler der patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet und über einen einheitlichen Beobachtungszeitraum von 182 Tagen. Die Planung und Durchführung der PATCH-Studie erfolgte unter Berücksichtigung der vom IQWiG veröffentlichten methodischen Anforderungen für die Generierung neuer Evidenz zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [IQWiG Rapid Report A19-43 „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (9)], auch wenn im vorliegenden Dossier die Datengrundlage klinische Studien bilden und nicht versorgungsnaher Daten.

Es wurde eine systematische Informationsbeschaffung durchgeführt, um in der Studiendatenbank des pharmazeutischen Unternehmers, in einer bibliographischen Literaturrecherche sowie in einer Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken jegliche verfügbare klinische Evidenz in Form von patientenindividuellen Studiendaten aus weiteren Untersuchungen zu identifizieren, die als Datenquelle für die PATCH-Studie herangezogen werden können.

Die Recherche in der Studiendatenbank des pharmazeutischen Unternehmers lieferte im Anwendungsgebiet von Lanadelumab vier klinische Studien: Für die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lanadelumab sind dies die randomisierte placebokontrollierte Phase-3-Zulassungsstudie HELP sowie die Open-Label Extensionsstudie HELP-OLE. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit C1-INH wurden ebenfalls zwei klinische Studien im Anwendungsgebiet von Lanadelumab identifiziert: Die randomisierte placebokontrollierte Phase-3-Zulassungsstudie CHANGE-1 Part B (LEVP 2005-1/Part B) sowie die Open-Label-Extensionsstudie CHANGE-3 (LEVP 2006-4) (Tabelle 4-73). Die C1-INH-Zulassungsstudie CHANGE-1 Part B wurde aufgrund der zu kurzen Behandlungsphase von 12 Wochen ausgeschlossen (Tabelle 4-73).

Tabelle 4-99: Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie als potenzielle Datengrundlage für PATCH

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Zu bewertendes Arzneimittel: Lanadelumab					
HELP (DX-2930-03)	ja	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsphase:</u> 26 Wochen <u>Follow-up Phase:</u> 8 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab (300 mg q2wks) • Lanadelumab (300 mg q4wks) • Lanadelumab (150 mg q4wks) • Placebo
HELP-OLE (DX-2930-04)	nein	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsphase:</u> bis zu 364 Tage (Amendment 2) bzw. 924 Tage (Amendment 3) <u>Follow-up Phase:</u> 4 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab (300 mg q2wks)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: C1-INH					
CHANGE-1 Part B (LEVP 2005-1/Part B)	nein	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsphase:</u> 2 x 12 Wochen, Cross-Over Design	<ul style="list-style-type: none"> • C1-INH (1.000 IE) IV, 2 mal pro Woche / alle 3 bis 4 Tage • Placebo, 2 mal pro Woche / alle 3 bis 4 Tage
CHANGE-3 (LEVP 2006-4)	nein	ja	abgeschlossen	<u>Behandlungsphase:</u> Bis zu 2,6 Jahre <u>Follow-Up:</u> 3 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • C1-INH 1.000 I.E. IV alle 3 bis 7 Tage
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Tabelle 4-100: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Zweckmäßige Vergleichstherapie: C1-INH	
LEVP 2005-1/Part B (CHANGE-1 Part B)	Ausschluss aufgrund Studiendauer: Behandlungsphase 12 Wochen

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu Lanadelumab ergab nach Duplikatausschluss insgesamt 209 Treffer, welche daraufhin nach den vorab festgelegten Selektionskriterien untersucht wurden mit Ausnahme der Anforderung nach der Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 4.2.2). Studien, die bereits in der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche identifiziert wurden, wurden hier im Verlauf des Titel- und Abstractscreenings als Duplikate ausgeschlossen, jedoch in der Liste der in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Studien beibehalten. Für die Volltextsichtung wurden drei Publikationen als relevant erachtet, wovon zwei aufgrund des Publikationstyps begründet ausgeschlossen wurden. Es wurde ein Treffer identifiziert: Dabei handelt es sich um die Open-Label-Extensionsstudie HELP-OLE. (siehe Abbildung 4-7).

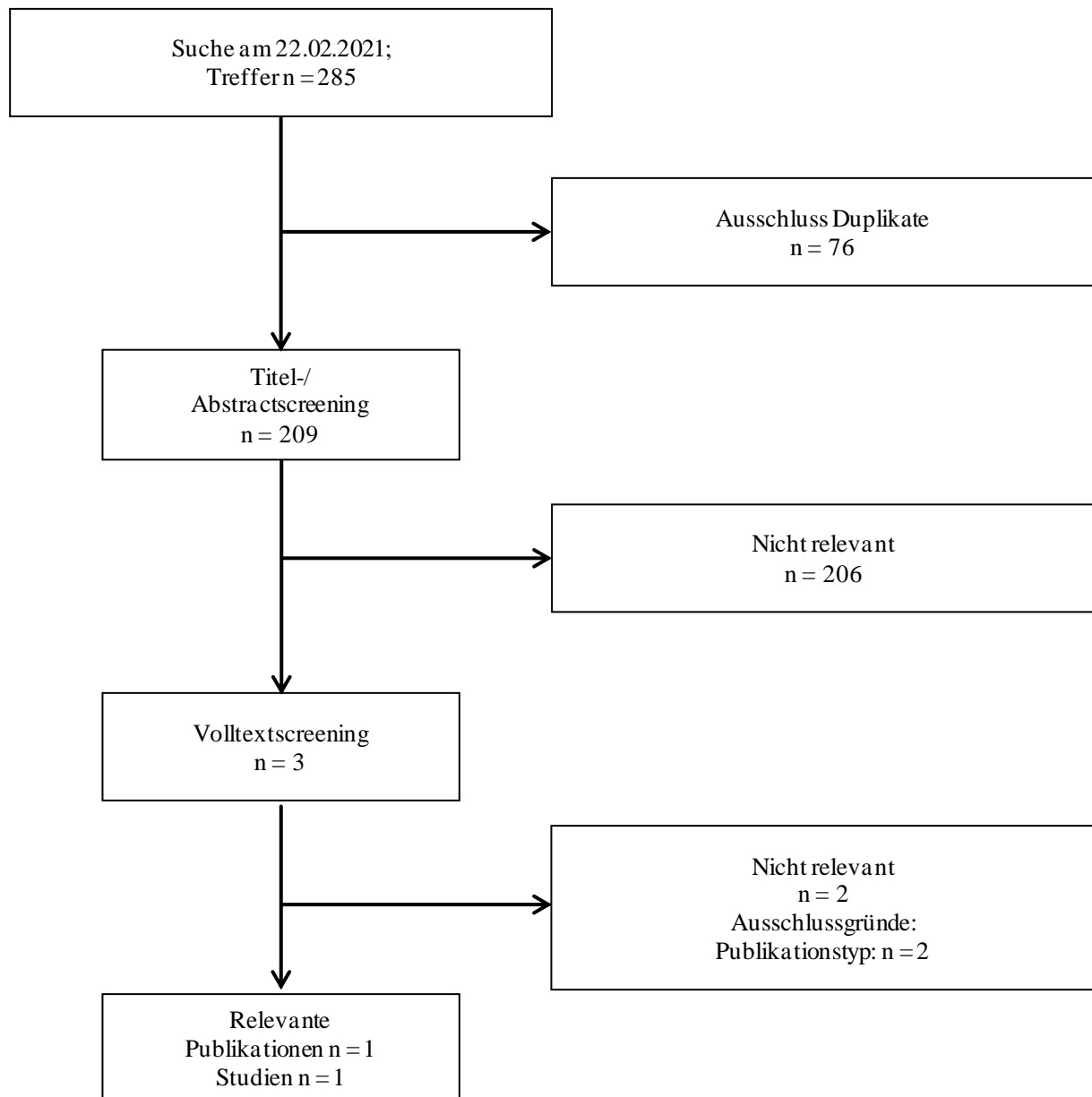


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Lanadelumab

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizierte nach Duplikatausschluss insgesamt 1.663 Treffer. Nach Sichtung von Titel und Abstract wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 36 Treffer als relevant eingestuft und in die Volltextsuchung einbezogen. Es wurden 31 Publikationen begründet ausgeschlossen. Die bibliographische Recherche ergab fünf relevante Publikationen zu zwei Studien. Dabei handelt es sich um die Open-Label-Extensionsstudie CHANGE-3 (LEVP 2006-4, (63)) sowie um die Open-Label-Extensionsstudie COMPACT-OLE (64-67) (siehe Abbildung 4-8). Da für die C1-INH-Extensionsstudie COMPACT-OLE für Takeda kein Zugang zu patientenindividuellen

Studiendaten besteht, konnte diese Studie nicht als Datengrundlage für die PATCH-Studie berücksichtigt werden.

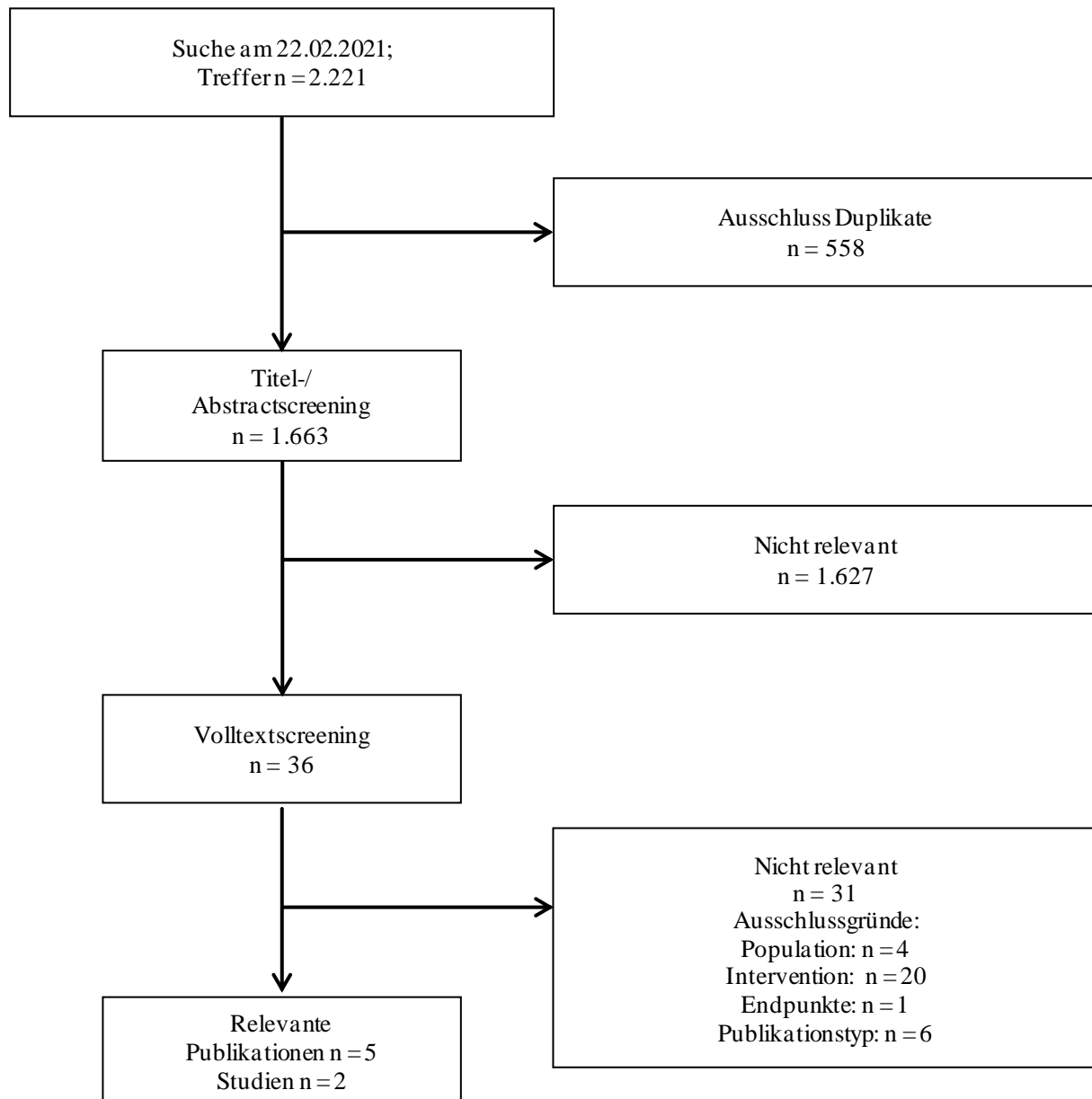


Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken nach weiteren Untersuchungen lieferte drei Treffer: Dabei handelt es sich um eine Studie zu dem zu bewertenden Arzneimittel (HELP-OLE) und zwei Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (CHANGE-3 und COMPACT-OLE) (siehe Tabelle 4-75). Da für die C1-INH-Extensionsstudie COMPACT-

OLE für Takeda kein Zugang zu patientenindividuellen Studiendaten besteht, konnte diese Studie nicht als Datengrundlage für die PATCH-Studie berücksichtigt werden.

Tabelle 4-101: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
HELP-OLE	NCT00462709 ClinicalTrials.gov: (69) EU Clinical Trials Register: (70) WHOICTRP: (71)	nein	ja	abgeschlossen
CHANGE-3 (LEVP 2006-4)	NCT00462709 ClinicalTrials.gov: (72) WHOICTRP: (73)	ja	ja	abgeschlossen
COMPACT-OLE	NCT02316353 2014-001054-42 ClinicalTrials.gov: (74) EU Clinical Trials Register: (75) WHOICTRP: (76, 77)	nein	ja	ja

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert

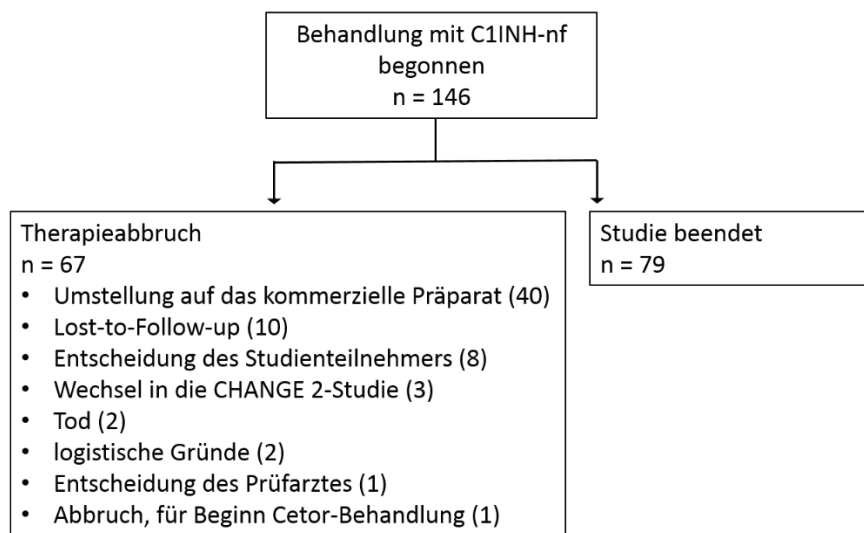
Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-67 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 22.02.2021

Zusammenfassend wurden im Rahmen der Informationsbeschaffung zur Identifizierung klinischer Evidenz in Form von patientenindividuellen Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel und/oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie drei klinische Studien identifiziert, die potenziell als Datengrundlage für die PATCH-Studie in Betracht kamen: Die randomisierte placebokontrollierte Phase-3-Zulassungsstudie HELP (Lanadelumab) sowie die Open-Label-Extensionsstudie HELP-OLE (Lanadelumab) und die Open-Label-Extensionsstudie CHANGE-3 (C1-INH). Die Studien werden im Folgenden kurz beschrieben.

Takeda-gesponsorte klinische Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit C1-INH***CHANGE 3 (LEVP 2006-4)****Studiendesign*

Die CHANGE 3 Studie (LEVP 2006-4) ist eine einarmige, Open-Label Extensionsstudie, die neben dem Ziel der Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von 1.000 I.E. C1-INH als intravenöse Langzeitprophylaxe gegen Attacken bei HAE (Abbildung 4-9) auch intendiert war, um den betroffenen HAE-Patienten vor Zulassung den Zugang zu einer kontinuierlichen C1-INH-Therapie zu ermöglichen. Die Studie wurde multizentrisch an 48 Studienzentren in den USA durchgeführt.



Quelle: (78)

Abbildung 4-9: Patientenfluss in der CHANGE 3 Studie

In dieser Extensionsstudie wurden die Studienteilnehmer durchschnittlich 243,5 Tage behandelt. Die maximale Expositionsdauer betrug 2,6 Jahre.

Im Anschluss an die Behandlungsphase folgte eine dreimonatige Follow-Up Phase.

Studienpopulation

Für die CHANGE 3 Studie wurden 146 Teilnehmer im Alter von drei bis 82 Jahren rekrutiert. Als Zulassungsvoraussetzung mussten die Studienteilnehmer mindestens ein Jahr alt sein und mindestens eine HAE-Attacke im Monat erleiden bzw. eine Krankheitsvorgeschichte mit laryngealen Attacken aufweisen. 67 Studienteilnehmer brachen die Studie vorzeitig ab, wovon der Großteil (59,7 %) die Studie aufgrund der Verfügbarkeit des kommerziellen C1-INH-Präparats verließ (Abbildung 4-9).

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte und die Beschreibung der Baseline-Charakteristika erfolgten für die ITT-Population.

Für die CHANGE 3 Studie wurden 112 (76,7 %) weibliche und 34 (23,3 %) männliche Studienteilnehmer eingeschlossen. Das mittlere Alter zu Baseline betrug 36,5 Jahre, wobei 23 (15,8 %) Studienteilnehmer jünger als 18 Jahre waren. Mehr als 75 % der Teilnehmer waren kaukasischer Herkunft und die mediane Anzahl an HAE-Attacken im Monat lag zur Baseline bei 3 Attacken. 16 Studienteilnehmer hatten zudem zuvor an der CHANGE 1-Studie Part B teilgenommen.

Intervention

Die Intervention mit dem Studienmedikament sah alle drei bis sieben Tage eine Injektion von 1.000 I.E. C1-INH vor. Wenn nach Ermessen des Prüfarztes eine Rescue-Therapie erforderlich war, wurden den Studienteilnehmern 1.000 I.E. C1-INH verabreicht. Sollte innerhalb einer halben Stunde keine Besserung eintreten, konnte eine zweite Dosis mit 1.000 I.E. C1-INH gegeben werden.

Endpunkte

Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die potenziell für einen Vergleich mit der HELP-Studie herangezogen werden können, zählt die Anzahl an HAE-Attacken (primärer Endpunkt) und die Sicherheit (unerwünschte Ereignisse).

Die Dokumentation des Auftretens von HAE-Attacken erfolgte durch die Studienteilnehmer in einem (elektronischen) Patiententagebuch. Die unerwünschten Ereignisse (UE) wurden von den Prüfarzten zu den Untersuchungsterminen erfasst und gemäß MedDRA-Kodierung dokumentiert.

Takeda-gesponsorte klinische Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Lanadelumab

HELP-Studie (DX-2903-03)

Studiendesign

Bei der HELP-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische 26-wöchige Phase-III-Studie, bei der sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte verblindet waren. Ziel der Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE im Vergleich zu Placebo. Die Studie wurde im Zeitraum 03.03.2016 bis 13.04.2017 in 41 verschiedenen Studienzentren (USA, vereinigtes Königreich, Italien, Deutschland, Kanada und Jordanien) durchgeführt. Die Studie endete nach Prüfplan.

Studienpopulation

Nur Patienten, die mindestens eine Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke innerhalb von vier Wochen hatten, wurden in die Studie aufgenommen. Falls innerhalb von vier Wochen keine Attacke beobachtet wurde, konnte die Run-in Periode auf acht Wochen verlängert werden. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten dann jedoch zwei Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken innerhalb von acht Wochen auftreten. In die HELP-Studie wurden 126 Frauen und Männer mit einem Alter von mindestens 12 Jahren mit einer diagnostizierten Typ I oder Typ II HAE-Erkrankung randomisiert. Patienten, die vor Studienbeginn mit einer Langzeitprophylaxe behandelt wurden, mussten sich für mindestens zwei Wochen einem Washout der Medikamente unterziehen. 41 Teilnehmer wurden in den Placebo-Arm und 28 (150 mg q4wks), 29 (300 mg q4wks) und 27 Teilnehmer (300 mg q2wks) jeweils in die drei Behandlungsarme randomisiert. Die Behandlungsarme waren bezüglich der Baseline-Charakteristika gut ausgeglichen, so dass keine relevante Heterogenität zwischen den Behandlungsarmen vorlag.

Intervention

Jeder Patient erhielt 13 Dosierungen Lanadelumab und/oder Placebo über einen Zeitraum von 26 Wochen. Im Lanadelumab-Arm erhielten die Patienten 300 mg alle zwei Wochen, 300 mg alle vier Wochen oder 150 mg alle vier Wochen. Die Erscheinung des Placebos war nicht von Lanadelumab zu unterscheiden. Alle Patienten wurden im gleichen zeitlichen Abstand mit zwei subkutanen Injektionen behandelt, um eine Verblindung zu gewährleisten.

In allen Studienarmen wurden akute HAE-Attacken zusätzlich behandelt. Die verabreichte Begleitmedikation zur Behandlung von akuten HAE-Attacken erfolgte nach Maßgabe des verblindeten Arztes. Des Weiteren wurde die Art der Begleitmedikation sowie die entsprechende Dosis und Dauer während der gesamten Studie dokumentiert (58).

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

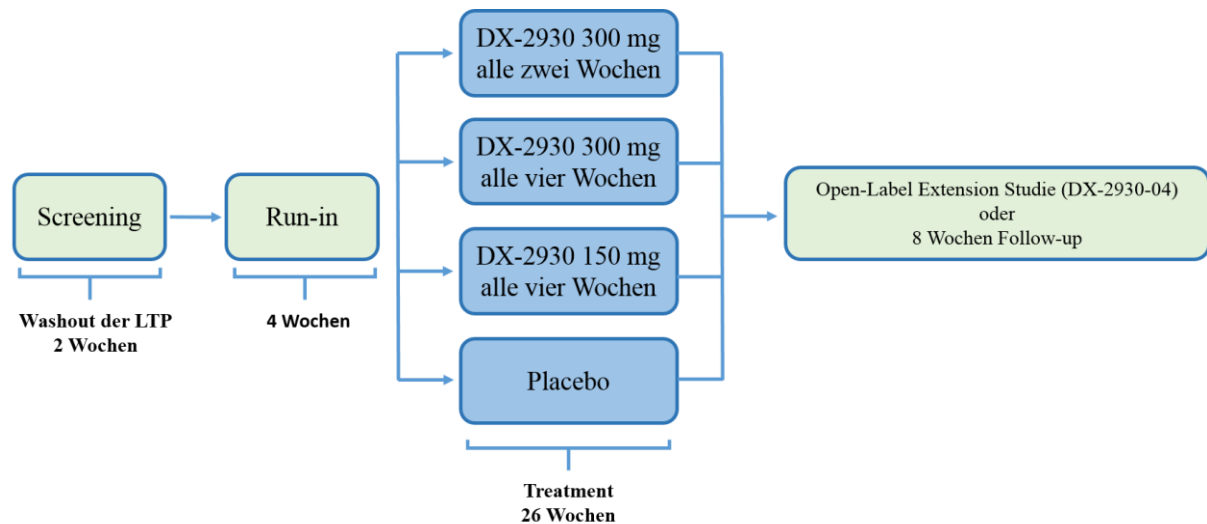


Abbildung 4-10: Studiendesign der HELP-Studie

Quelle: Studienprotokoll der HELP-Studie (6)

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Tag 0 bis Tag 182). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte im Rahmen der Morbidität sind die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die Zeit bis zum Auftreten der HAE-Attacken, die Reduktion der HAE-Attacken, die HAE-Attackenfreiheit sowie der allgemeine Gesundheitszustand der Studienteilnehmer (EQ-5D VAS). Zudem wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL) und UE erhoben.

HELP Open-Label Extensionsstudie (HELP-OLE, DX-2903-04)

Studiendesign

Bei der HELP Open-Label-Extension Studie (HELP-OLE, DX-2903-04) handelt es sich um eine offene Verlängerungsstudie der RCT HELP (DX-2903-03) zur Beurteilung der Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von Lanadelumab in der Prophylaxe von akuten HAE-Attacken.

Es wurden zwei Populationen in die HELP-OLE eingeschlossen:

- „Rollover“: Studienteilnehmer der RCT HELP zur Weiterbehandlung in der HELP-OLE
- „Non-Rollover“: Patienten, die nicht zuvor an der HELP-Studie teilnahmen

Rollover-Patienten

Um sich als Rollover-Patient für die Teilnahme an der HELP Open-Label Extensionsstudie zu qualifizieren, mussten Studienteilnehmer der HELP-Studie die 26-wöchige doppelblinde Behandlungsphase unter entweder Lanadelumab (300 mg alle 2 Wochen, 300 mg alle

4 Wochen oder 150 mg alle 4 Wochen) oder Placebo abgeschlossen haben. Es erfolgte kein Screening für Rollover-Patienten; es war lediglich die Unterzeichnung einer Einverständniserklärung zur Teilnahme an der HELP-OLE an oder nach Tag 168 der HELP-Studie verpflichtend. Die erste Studienvisite (Tag 0) im Zuge der HELP-OLE erfolgte am selben Tag wie Tag 182 der HELP-Studie. Die Ergebnisse der abschließenden HELP-Beurteilung an Tag 182 wurden als Datenerhebung vor der ersten Dosierung (Predose-Assessment) an Tag 0 der Studie HELP-OLE herangezogen.

Non-Rollover-Patienten

Die Einschlusskriterien für Patienten, die nicht vorher an der HELP-Studie teilnahmen, waren den der HELP-Studie sehr ähnlich. Patienten, die nicht in die HELP-Studie eingeschlossen werden konnten, weil sie das Einschlusskriterium der Baseline-Attackenrate nicht erfüllten (≥ 1 HAE-Attacke in 4 Wochen), konnten sich für das Screening der HELP-OLE qualifizieren, sofern sie ≥ 1 HAE-Attacke innerhalb von zwölf Wochen entwickelten. Weitere Teilnehmer konnten bei Zustimmung des Medical Monitors des Sponsors ins Screening einbezogen werden: Patienten, die noch in der Run-In-Phase der HELP-Studie waren, als die Rekrutierung abgeschlossen wurde, oder auch Patienten mit vorheriger HAE-Langzeitprophylaxe, die sich nicht für eine Teilnahme an der HELP-Studie qualifizierten, da sie diese nicht absetzen konnten.

Intervention

Rollover-Patienten erhielten nach Vorliegen der unterzeichneten Einverständniserklärung sowie des Predose-Assessments eine einzelne Dosis von 300 mg Lanadelumab per subkutaner Injektion an Tag 0. Es wurden keine weiteren Lanadelumab-Dosierungen verabreicht, bevor der Studienteilnehmer seine erste Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke entwickelte. Die Dauer zwischen der einzelnen Open-Label-Dosierung Lanadelumab und der ersten HAE-Attacke variierte erwartungsgemäß bei Rollover-Patienten, und folglich variierte auch die Gesamtzahl der verabreichten Lanadelumab-Dosierungen in der Behandlungsphase. Die Dauer zwischen erster und zweiter Open-Label Dosis Lanadelumab durfte einen Zeitabstand von 10 Tagen nicht unterschreiten. Sobald die erste HAE-Attacke berichtet worden ist, hatte sich der Studienteilnehmer im Prüfzentrum für die zweite Open-Label Dosis Lanadelumab einzufinden. Nach der zweiten Open-Label Dosis Lanadelumab erhielten Rollover-Patienten Lanadelumab 300 mg subkutan in wiederholter Dosierung alle zwei Wochen (q2w) für die verbleibende Zeit der Behandlungsperiode.

Non-Rollover-Patienten erhielten nach Vorliegen der unterzeichneten Einverständniserklärung sowie des Predose-Assessments eine Dosis von 300 mg Lanadelumab per subkutaner Injektion an Tag 0 und anschließend alle zwei Wochen (q2w) für die gesamte Dauer der Behandlungsperiode. Da die Fortführung von Medikamenten zur Langzeitprophylaxe (C1-INH, attenuierte Androgene und Antifibrinolytika) nicht zulässig war, wurde für diese Wirkstoffe ein Medikationsschema zum Ausschleichen Dosisreduktion/Absetzen durchgeführt.

Für alle Studienteilnehmer der HELP-OLE war die gleichzeitige Fortführung einer HAE-Langzeitprophylaxe nach Beendigung des Absetzschemas nicht mehr erlaubt. Die Behandlung

akuter HAE-Attacken mit Icatibant und Ecallantid war gestattet, ebenso mit C1-INH entsprechend dem Versorgungsstandard des Patienten. Weiterhin war die Kurzzeitprophylaxe mit C1-INH erlaubt, um HAE-bezogene Komplikationen bei medizinischen Prozeduren zu verhindern.

Alle Dosierungen (mit Ausnahme der zweiten Dosis für die Rollover-Patienten) erforderten ein Minimum von 10 und ein Maximum von 18 Tagen zwischen den Injektionen (entspricht dem akzeptierten Zeitfenster von ± 4 Tagen). Die Höhe und/oder Häufigkeit der Lanadelumab-Dosierung konnte unter Umständen angepasst werden, z.B. im Falle von dosisabhängigen Sicherheitssignalen in der HELP-Studie oder in der HELP-OLE.

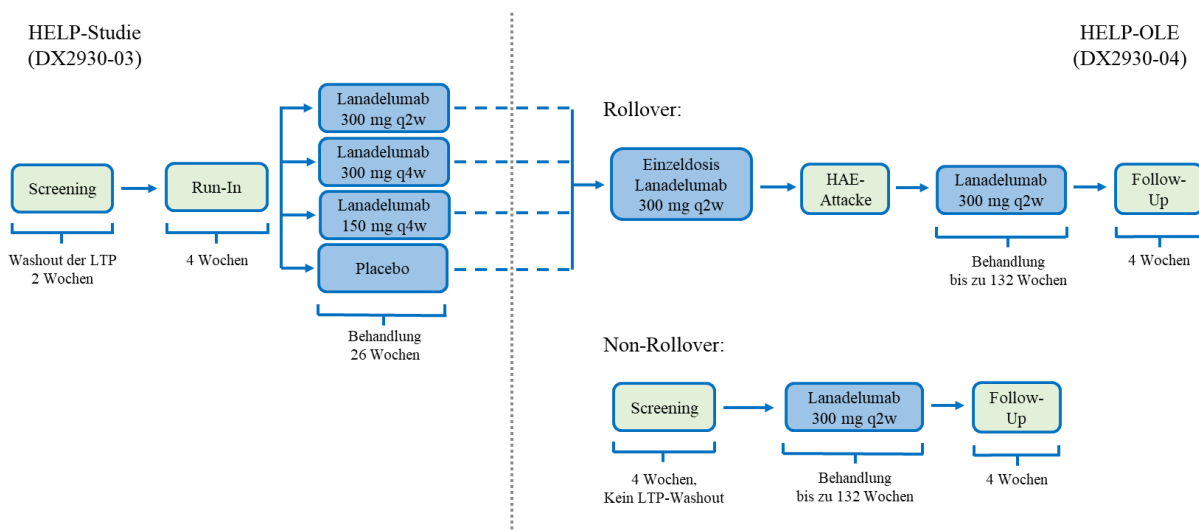


Abbildung 4-11: Studiendesign der HELP-OLE

Quelle: Studienprotokoll der HELP-Studie (79)

Population

Es wurden 212 Studienteilnehmer in die Studie HELP-OLE eingeschlossen, davon 109 Rollover-Patienten und 103 Non-Rollover (Safety Population). Alle Analysen in der Studie, einschl. Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, wurden basierend auf der Safety Population durchgeführt. Die geplante Behandlungsperiode betrug für Studienteilnehmer unter Protokoll-Amendment 2 bis zu 364 Tage ab der ersten Open-Label-Dosis, wobei insgesamt nicht mehr als 26 Lanadelumab-Dosen verabreicht werden durften. Für Studienteilnehmer unter Protokoll-Amendment 3 betrug die geplante Behandlungsperiode bis zu 924 Tage, beginnend ab dem Tag der ersten Open-Label-Dosis, bei bis zu 66 Lanadelumab-Injektionen. Die Per-Protocol-Behandlungsperiode konnte kürzer sein, z.B. aufgrund der Dauer zwischen erster Open-Label-Dosis bis zur ersten HAE-Attacke, die bei Rollover-Patienten die kontinuierliche Lanadelumab-Gabe auslöst, oder aufgrund des zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie geltenden Protokoll-

Amendments. Nach Abschluss der Behandlungsperiode wurden alle Patienten einer Sicherheitsnachbeobachtung über 4 Wochen unterzogen, entsprechend 6 Wochen nach der letzten Dosis.

Der Großteil der Studienteilnehmer (81,6 %, 173 von 212 Patienten) war 30 Monate oder länger in der HELP-OLE Studie. Derselbe Anteil der Studienteilnehmer schloss entweder die Studie ab oder wechselte auf das kommerzielle Produkt.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Beurteilung der Langzeit-Sicherheit der kontinuierlichen subkutanen Lanadelumab-Applikation. Weitere patientenrelevante Endpunkte im Rahmen der Morbidität sind die Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die Reduktion der HAE-Attacken, die HAE-Attackenfreiheit, Zeit bis zum Auftreten der HAE-Attacken (Rollover-Patienten), die HAE-Attackenfreiheit sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL).

Verfügbare Populationen für die PATCH-Studie

PATCH: Interventionsgruppe Lanadelumab

Für die PATCH-Studie stehen patientenindividuelle Datensätze für die Interventionsgruppe Lanadelumab aus den klinischen Studien HELP und HELP-OLE zu folgenden Populationen zur Verfügung, jeweils bei Berücksichtigung der geforderten Mindestbeobachtungsdauer für chronische Erkrankungen von 24 Wochen:

Es liegen Daten zu insgesamt 111 Patienten vor, die Lanadelumab in der Dosierung 300 mg alle 2 Wochen (300 mg q2w) über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten erhalten haben, davon 27 Patienten aus der HELP-Studie und 84 der 103 Non-Rollover-Patienten der HELP-OLE. Die verbleibenden 19 Non-Rollover-Patienten der HELP-OLE werden für die PATCH-Studie nicht berücksichtigt, da diese Patienten zuvor in der Studie DX-2930-02 mit Lanadelumab in nicht zugelassenen Dosierungen behandelt wurden, bei unbekannter Dauer der Unterbrechung bis zum Einschluss in die HELP-OLE.

Daten zur vierwöchentlichen Lanadelumab-Dosierung (300 mg q4w) liegen für 29 Patienten aus der HELP-Studie vor. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurde diese Population nicht für die Hauptanalyse der PATCH-Studie berücksichtigt.

PATCH: Interventionsgruppe C1-INH

Für die Interventionsgruppe C1-INH stellt die CHANGE-3 Studie (LEVP 2006-4) die alleinige Datenquelle für patientenindividuelle Datensätze aus klinischen Studien dar, bei Berücksichtigung der geforderten Mindestbeobachtungsdauer für chronische Erkrankungen von 24 Wochen. Die randomisierte, placebokontrollierte Zulassungsstudie CHANGE-1 Part B

erfüllt mit einer Dauer der jeweiligen Behandlungsphase von 12 Wochen nicht die Anforderungen an einer ausreichend lange Beobachtungsdauer für HAE als chronische Erkrankung.

Aus der Studie CHANGE-3 (LEVP 2006-4) liegen Daten zu insgesamt 146 Patienten ab sechs Jahren vor, die C1-INH in der Dosierung 1.000 I.E. alle 3-7 Tage per intravenöser Applikation erhalten haben. Durch Anwendung der Einschlusskriterien der HELP-Studien bzw. die durch das zugelassene Anwendungsgebiet von Lanadelumab bestimmten Ausschlusskriterien kommen 26 Teilnehmer der Studie CHANGE-3 (LEVP 2006-4) nicht für die Berücksichtigung in der PATCH-Studie in Betracht und werden ausgeschlossen (Ausschlussgründe: 11 Patienten < 12 Jahre, 5 schwangere oder stillende Patientinnen, 3 Patienten mit C1-INH-Antikörpern in der Anamnese, 9 Patienten mit fehlenden Angaben zur HAE-Attackenrate zu Baseline; Patienten erfüllten z.T. mehr als eines der Ausschlusskriterien), sodass 120 Patienten mit einer C1-INH-Prophylaxe in der Dosierung 1.000 I.E. alle 3 bis 7 Tage für einen Beobachtungszeitraum von mindestens sechs Monaten für die C1-INH-Interventionsgruppe der PATCH-Studie berücksichtigt werden konnten.

Vor dem Hintergrund, dass gemäß Fachinformation eine Anfangsdosierung von 1.000 I.E. C1-INH alle 3 oder 4 Tage empfohlen wird und das Dosierungsintervall an das individuelle Ansprechen angepasst werden kann, bildet die C1-INH-Dosierung in der Extensionsstudie CHANGE-3 eine zulässige Dosierung ab. Es wurden in der PATCH-Studie darüber hinaus Sensitivitätsanalysen (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4) durchgeführt, für diejenigen Patienten der CHANGE-3 Studie mit ≥ 7 C1-INH-Dosierungen in den ersten 28 Tagen der CHANGE-3-Studienteilnahme (N=42 Patienten). Dies stellt eine exemplarische Umsetzung der empfohlenen Anfangsdosierung laut Fachinformation dar, da z.B. die Dauer, über die die Anfangsdosierung aufrechterhalten werden sollte, oder auch die zulässigen Intervallanpassungen (Verlängerung oder Verkürzung in welchem Rahmen um die Anfangsdosierung) nicht spezifiziert sind. Darüber hinaus sind zusätzliche C1-INH-Dosierungen zur Behandlung akuter Attacken oder für Kurzzeitprophylaxen laut C1-INH Fachinformation zugelassen und für die betroffenen Patienten notwendig. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Behandlung mit C1-INH nach Beginn sehr rasch höchst individuell geführt wird, wobei dieses Vorgehen durch die Dosierungsempfehlung der Fachinformation legitimiert ist.

PATCH: Studienpopulation

Die demographischen Charakteristika und Krankheitsspezifika der für die PATCH-Studie berücksichtigten Patienten (111 Patienten mit Lanadelumab 300 mg q2w, verglichen mit 120 Patienten unter C1-INH 1.000 I.E. alle 3 bis 7 Tage; Sensitivitätsanalyse mit 111 Patienten mit Lanadelumab 300 mg q2w, verglichen mit 42 Patienten unter C1-INH 1.000 I.E. alle 3 bis 7 Tage bei ≥ 7 C1-INH-Dosierungen in den ersten 28 Tagen) werden unter Bezugnahme auf die identifizierten Confounder (siehe dazu Abschnitt 4.2.5.5) in Tabelle 4-76 und Tabelle 4-77 dargestellt.

Tabelle 4-102: Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten - PATCH-Studie

PATCH	Lanadelumab (N=111)	C1-INH (N=120)
Alter [n / n (% / %)] </≥ 18 Jahre	15 / 96 (13,5 / 86,5)	10 / 110 (8,3 / 91,7)
Geschlecht [n / n (% / %)] weiblich / männlich	69 / 42 (62,2 / 37,8)	91 / 29 (75,8 / 24,2)
Abstammung [n / n (% / %)] Kaukasisch / Andere	106 / 5 (95,5 / 4,5)	103 / 17 (85,8 / 14,2)
Anzahl monatl. HAE-Attacken zu Studienbeginn [n (%)]		
< 2 HAE Attacken pro Monat/	57 (51,4)	19 (15,8)
2 ≤ 3 HAE Attacken pro Monat/	15 (13,5)	31 (25,8)
> 3 HAE Attacken pro Monat	39 (35,1)	70 (58,3)
Psychische Begleiterkrankung [n / n (% / %)] ja / nein	33 / 78 (29,7 / 70,3)	46 / 74 (38,3 / 61,7)
Chronische Begleiterkrankung [n / n (% / %)] ja / nein	86 / 25 (77,5 / 22,5)	104 / 16 (86,7 / 13,3)
Vorherige HAE-Langzeitprophylaxe [n / n (% / %)] ja / nein	100 / 11 (90,1 / 9,9)	38 / 82 (31,7 / 68,3)
Vor- und Begleitmedikation [n (%)]		
Mindestens eine Vortherapie	107 (96,4)	104 (86,7)
Mindestens eine Begleitmedikation	106 (95,5)	115 (95,8)
(11) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Behandlungsarme waren bezüglich der meisten Baseline-Charakteristika gut ausgeglichen. Lediglich hinsichtlich der Anzahl monatlicher HAE-Attacken zu Studienbeginn und der Anteile Patienten mit vorheriger HAE-Langzeitprophylaxe bestehen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Diese Unterschiede können durch Studienzeiträume erklärt werden (HELP und HELP-04 zwischen 2016 und 2020, CHANGE-3 2006-2009), wobei der Umstand der damaligen HAE-Versorgung zum Tragen kommt, dass vor der klinischen Entwicklung von C1-INH eine HAE-Prophylaxe nur mit Androgenen und Antifibrinolytika möglich war, die sowohl unzureichend wirksame als auch nebenwirkungsreiche Therapien darstellen und für den Großteil der Patienten nicht in Betracht kamen. Nichtsdestotrotz stellt diese Imbalance einen Umstand dar, der in der weiteren Studiendurchführung vor dem Hintergrund der geplanten Gewichtung der Studienpopulationen über Propensity Score berücksichtigt werden musste.

Tabelle 4-103: Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten - PATCH Sensitivitätsanalyse

PATCH Sensitivitätsanalyse	Lanadelumab (N=111)	C1-INH (N=42)
Alter [n / n (% / %)] < / ≥ 18 Jahre	15 / 96 (13,5 / 86,5)	3 / 39 (7,1 / 92,9)
Geschlecht [n / n (% / %)] weiblich / männlich	69 / 42 (62,2 / 37,8)	30 / 12 (71,4 / 28,6)
Abstammung [n / n (% / %)] Kaukasisch / Andere	106 / 5 (95,5 / 4,5)	36 / 6 (85,7 / 14,3)
Anzahl monatl. HAE-Attacken zu Studienbeginn [n (%)] < 2 HAE Attacken pro Monat/ 2 ≤ 3 HAE Attacken pro Monat/ > 3 HAE Attacken pro Monat	57 (51,4) 15 (13,5) 39 (35,1)	5 (11,9) 8 (19,0) 29 (69,0)
Psychische Begleiterkrankung [n / n (% / %)] ja / nein	33 / 78 (29,7 / 70,3)	18 / 24 (42,9 / 57,1)
Chronische Begleiterkrankung [n / n (% / %)] ja / nein	86 / 25 (77,5 / 22,5)	38 / 4 (90,5 / 9,5)
Vorherige HAE-Langzeitprophylaxe [n / n (% / %)] ja / nein	100 / 11 (90,1 / 9,9)	12 / 30 (28,6 / 71,4)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. (11)		

PATCH: Beobachtungsdauer in den Behandlungsgruppen

Auch wenn die Patienten in den zugrundeliegenden Studien HELP-OLE und CHANGE-3 länger als 26 Wochen behandelt und hinsichtlich der Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter beobachtet wurden, bezieht sich die Endpunktauswertung in der PATCH-Studie auf den Zeitpunkt d182, was einer Behandlungsphase von 26 Wochen entspricht. Vor dem Hintergrund, dass nicht alle PATCH-Patienten die jeweilige Studienmedikation in der jeweils zugrundeliegenden Studie neu aufgenommen haben, sondern teilweise aus früheren Studien übergetreten sind, wurde zum Zwecke der einheitlichen Beobachtungsdauer für alle in PATCH eingeschlossenen Patienten eine einheitliche Baseline definiert. Für die Lanadelumab-Population war diese als der letzte nicht-fehlende Wert vor der ersten Exposition mit der Studienmedikation (in HELP bzw. HELP-4), und für die C1-INH-Population als der letzte dokumentierte Wert vor (oder bis zu und einschließlich dem Tag) der ersten Dosis Studienmedikation in CHANGE-3 definiert.

Die mediane Dauer unter der jeweiligen Intervention betrug sowohl im Lanadelumab-Arm als auch in der C1-INH-Interventionsgruppe 182 Tage. Dies gilt ebenso für die Hauptanalyse der

N=111 Lanadelumab-Patienten und N=120 C1-INH-Patienten wie auch für die Sensitivitätsanalyse mit N=42 Patienten mit C1-INH.

Tabelle 4-104: Beobachtungsdauer in den Behandlungsgruppen - PATCH

Zeit unter Therapie	PATCH Hauptanalyse		PATCH Sensitivitätsanalyse	
	Lanadelumab (N=111)	C1-INH (N=120)	Lanadelumab (N=111)	C1-INH (N=42)
Mittelwert [95%-KI]	170,23 [163,53;176,9]	159,18 [151,0; 167,35]	170,23 [163,53;176,9]	161,1 [147,43;174,7]
Median (SE)	182 (0,0)	182 (0,0)	182 (0,0)	182 (0,0)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. (11)				

In der Interventionsgruppe Lanadelumab (N=111 Patienten) betrug die mittlere Beobachtungsdauer 170 Tage (Mittelwert [95%-KI]: 170,225 [163,529;176,921]) und in der C1-INH-Gruppe 159 Tage (Mittelwert [95%-KI]: 159,175 [151,004; 167,346]), bei einer medianen Beobachtungsdauer in beiden Interventionsgruppen von 182 Tage (Tabelle 4-78).

Datenanalyse in der PATCH-Studie

Analysepopulationen

Das Safety Set umfasst alle Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das Full Analysis Set (FAS) umfasst alle in die PATCH-Studie eingeschlossenen Studienteilnehmer und ist identisch zum SS.

Auswertungszeitpunkte

Es wurden die Effektunterschiede zwischen den Interventionsgruppen zum Zeitpunkt 182 Tage nach Baseline untersucht. Aufgrund der Tatsache, dass in die PATCH-Studie Datenerhebungen aus zwei Extensionsstudien eingehen, d.h. eingeschlossene Patienten ihre Baseline-Erhebungen mitunter bereits vor Einschluss in die für die PATCH-Studie relevante klinische Studie absolvierten, wird im Sinne einer Festsetzung eines gemeinsamen Beobachtungszeitraums die Baseline für alle eingeschlossenen Patienten neu definiert:

Für die Interventionsgruppe C1-INH, die sich aus Studienteilnehmern der Extensionsstudie CHANGE-3 zusammensetzt, wird die Baseline definiert als die letzte Datenerhebung vor (oder bis zu einschl.) dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation, die im Rahmen der CHANGE-3 Studie verabreicht wird. Die Baseline-Erhebung der Lanadelumab-Patienten wird definiert als der letzte nicht fehlende Wert vor der ersten Exposition mit der Studienmedikation.

Definition der Variablen

Alle Endpunkte werden über die gesamte Beobachtungsdauer von 182 Tagen untersucht, sofern sie nicht anderweitig operationalisiert sind.

Der primäre Endpunkt der PATCH-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit ist die Anzahl Prüfarzt-berichteter HAE-Attacken. Attacken, für die ein selbes Datum oder das Datum des darauffolgenden Tages als Beginn der Attacke dokumentiert sind, werden als eine HAE-Attacke gezählt.

Laut SAP waren diverse Variablen zur Auswertung als sekundäre Endpunkte der PATCH-Studie geplant, von denen jedoch nach Einsichtnahme in die relevanten Studiendatenbanken mit den tatsächlich verfügbaren Datenerhebungen nur ein Teil auch ausgewertet werden konnten (siehe Tabelle 4-79) (12).

Tabelle 4-105: Im SAP geplante und auswertbare Endpunkte in der PATCH-Studie

Patientenrelevanter Endpunkt	Auswertung laut SAP geplant	Auswertbar nach Einsicht in Studiendatenbanken
Primärer Endpunkt der PATCH-Studie		
Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken	X	X
Sekundäre Endpunkte		
Anzahl moderater bis schwerer Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken	X	-
Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken, die eine akute Therapie erforderten	X	X
Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken, die in einer Notaufnahme oder Hospitalisierung resultierten	X	-
Anzahl laryngealer Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken	X	X
Anteil attackenfreier Tage	X	-
HAE-Attackenfreiheit	X	X
Unerwünschte Ereignisse (UE)	X	X
Schwerwiegende UE (SUE)	X	X
UE, die zum Studienabbruch führten	X	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. (12)		

Sofern es für die deskriptiven Analysen erforderlich war, wurden die monatlichen Attackenraten je Studienteilnehmer berechnet als

$$28 * \# \text{ of attacks} / (\text{last day of study drug} - \text{first day of study drug} + 1)$$

wobei der Monat als ein Zeitraum von 28 Tagen definiert ist.

Die individuelle monatliche Attackenrate zu Baseline wurde bestimmt für den Zeitraum der letzten 28 Tage vor Erhalt der ersten Studienmedikation.

Alle Variablen werden (je Zeitpunkt, falls verfügbar) mittels geeigneter deskriptiver zusammenfassender Tabellen dargestellt. Für kontinuierliche Daten umfassen diese: Stichprobengröße, Anzahl fehlender Werte, Mittelwert, Standardabweichung (SD, standard deviation), Minimum, Median, Maximum; für kategoriale Daten: Stichprobengröße, absolute und relative Häufigkeit.

Für alle berechneten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wird das 95%ige Konfidenzintervall ausgewiesen. Statistische Signifikanz wird basierend auf einem alpha-Level von 0,05 (beidseitig) durch Anwendung geeigneter statistischer Tests berechnet, mit nominalen p-Werten ohne Adjustierung für Multiplizität.

Für alle verwendeten Adjustierungsmethoden werden die Effektschätzer mittels geeigneter Tabellen und Abbildungen untersucht. Es werden datenbasierte Schwellenwerte zur Ableitung eines Zusatznutzens oder Schadens der jeweiligen Intervention herangezogen.

Adjustierung der Kovariaten

Die Analyse der individuellen Patientendaten erlaubt die Konstruktion einer Kontrollgruppe für einarmige klinische Studien. Retrospektiv erhobene Daten zu einer Kontrollgruppe weisen dabei mehrere Nachteile auf, z.B. die fragliche Strukturgleichheit der zu vergleichenden Gruppen aufgrund fehlender Randomisierung und demzufolge ungleich verteilte Kovariaten sowie potenziell verschiedene Erhebungszeitpunkte zwischen den Studien. Während eine potenzielle Verzerrung durch die unterschiedlichen Zeiträume der Studiendurchführung eingeführt wird und zu diskutieren ist, kann der fehlenden Randomisierung durch geeignete Adjustierungsmethoden begegnet werden.

Das Institut für Qualität und Wirksamkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt in seinem Rapid Report A19-43 die Anforderungen an die Auswertung von Studien ohne Randomisierung (9):

Da bei Studien ohne Randomisierung die für einen fairen Vergleich notwendige Strukturgleichheit der zu vergleichenden Gruppen in der Regel nicht gegeben ist, müssen daher Gruppenunterschiede in möglichen Confoundern, d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit einen Behandlungseffekt

verfälschen können, bei der Schätzung von Effekten berücksichtigt werden. In einem detaillierten Studienprotokoll und Analyseplan soll die systematische Identifikation der relevanten Confounder (z. B. mittels wissenschaftlicher Literatur unter Einbindung von Fach-Experten) beschrieben werden. Im Rahmen der PATCH-Studie wurde eingangs eine systematische Identifikation und klinische Validierung potenzieller Confounder durchgeführt, die im Therapiegebiet der HAE-Prophylaxe relevant sind und in der PATCH-Studie Berücksichtigung finden sollen (siehe detaillierte Beschreibung in Abschnitt 4.2.5.5) (12).

Unter den verschiedenen zur Verfügung stehenden Ansätzen zur Confounderadjustierung stellt die Verwendung von Propensity Scores (PS) ein geeignetes Verfahren dar. Bei der Verwendung der Propensity-Score-Methode sind unter anderem Positivität, Überlappung und Balanciertheit wichtige Kriterien. Die diesbezügliche Entscheidungsstruktur ist im Analyseplan festzulegen. Diese Entscheidungsstruktur soll auch Vorgaben für Entscheidungen in Abhängigkeit von der konkreten Datensituation enthalten (z. B. Mindestmaß für die Überlappung und die Balanciertheit).

In der PATCH-Studie wurde bei SAP-Erstellung ein Größenverhältnis der Interventionsgruppen von 1 : 1,3 erwartet vor (N=111 Patienten unter Lanadelumab : N=146 Patienten im C1-INH-Arm), was die Anwendung einer Adjustierung mittels PS-Gewichtung nahelegte (12). Es können mit den vorhandenen patientenindividuellen Daten aus den eingeschlossenen Studien sieben der zuvor systematisch identifizierten Confounder zur Adjustierung herangezogen werden:

- Alter (< 18 Jahre; ≥18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Abstammung (kaukasisch; andere)
- Monatliche HAE-Attackenrate zu Baseline [Attacken/4 Wochen] (< 2; 2 bis < 3; ≥ 3)
- Psychische Begleiterkrankung (ja; nein)
- Chronische Begleiterkrankung (ja; nein)
- Vorherige HAE-Langzeitprophylaxe (ja; nein)

Sofern die Adjustierung mittels Gewichtung nach Propensity Score zu nicht ausreichend balancierten Behandlungsgruppen führt, wurde im SAP festgelegt, dass die Adjustierung nach den identifizierten Confoundern mittels konventioneller Regressionsmodelle erfolgt.

Ungeachtet dessen wird der primäre Endpunkt deskriptiv für jede Population in Relation zum jeweiligen Confounder analysiert, bevor die Adjustierung erfolgt (naiver Vergleich). Zu nächst wird für den primären Endpunkt eine stratifizierte Analyse für alle Confoundervariablen durchgeführt. Die Behandlungseffekte unter Behandlung mit Lanadelumab 300 mg q2w verglichen mit C1-INH 1.000 I.E. alle 3 bis 7 Tage werden für jedes Stratum und über die Strata kombiniert berechnet.

Confounder-Adjustierung mittels Propensity Score Gewichtung

Entsprechend den von Desai und Franklin (80) beschriebenen Analysen und Entscheidungspfaden, wird für die behandelten Patienten ein durchschnittlicher Behandlungseffekt für den primären Endpunkt berechnet unter Verwendung des PS, um feine Stratifikationsgewichte (ATT) zu erhalten. Die ATT verwenden nicht PS, um die Gewichtung zu berechnen, sondern um feine Strata zu erhalten. Die Gewichte werden anschließend berechnet, um für die Strata-Zugehörigkeit eines Kontroll-Teilnehmers zu adjustieren entsprechend

$$(weight = \left(\frac{N_{L \text{ in PS stratum}}}{N_{L \text{ total}}} \right) / \left(\frac{N_{C \text{ in PS stratum}}}{N_{C \text{ total}}} \right)),$$

während Studienteilnehmer in der Lanadelumab-Behandlungsgruppe nicht gewichtet werden ($weight = 1$). In der Folge sind extreme Propensity Score Gewichtungen, die sehr nahe bei 0 oder 1 liegen, unwahrscheinlich, im Gegensatz zu einer Gewichtung nach standardisiertem Mortalitätsratio (standardised mortality ratio weighting, SMRW) als alternativem Gewichtungsansatz für ATT. Zehn gleichverteilte Kategorien der Propensity Score-Verteilung bei den Lanadelumab-Patienten dienen als Strata.

Jedem Patienten wird mittels logistischer Regressionsmodelle ein Propensity Score zugeordnet, basierend auf Patientencharakteristika zu Baseline und weiteren relevanten Kovariaten, soweit verfügbar (siehe Abschnitt 4.2.5.5), um die konditionale Wahrscheinlichkeit zu ermitteln, Lanadelumab zu erhalten. Die Regressionskoeffizienten der Kovariaten sind detailliert mit jeweiligem Odds Ratio (OR) dem Studienbericht der PATCH-Studie zu entnehmen (Kapitel 6.4) (11).

Eine vorhergehende HAE-Langzeitprophylaxe erweist sich als der Confounder mit dem höchsten OR (26.4; 95% KI: 10.6, 65.4) Lanadelumab zu erhalten. An einer chronischen Erkrankung zu leiden oder höhere HAE-Attackenraten zu Baseline zeigten ein statistisch signifikantes $OR < 1$, verringern also die Chance Lanadelumab zu erhalten. Vor dem Hintergrund des starken Einflusses der vorherigen HAE-Langzeitprophylaxe verwundert es nicht, dass die Verteilungsüberlappung der Propensity Scores der beiden Populationen gering ist (siehe Abbildung 4-12). In der visuellen Betrachtung befinden sich die C1-INH-Patienten auf der linken Seite der Abbildung (geringe konditionelle Wahrscheinlichkeit Lanadelumab zu erhalten), während der Großteil der Lanadelumab-Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit der Lanadelumab-Behandlung haben.

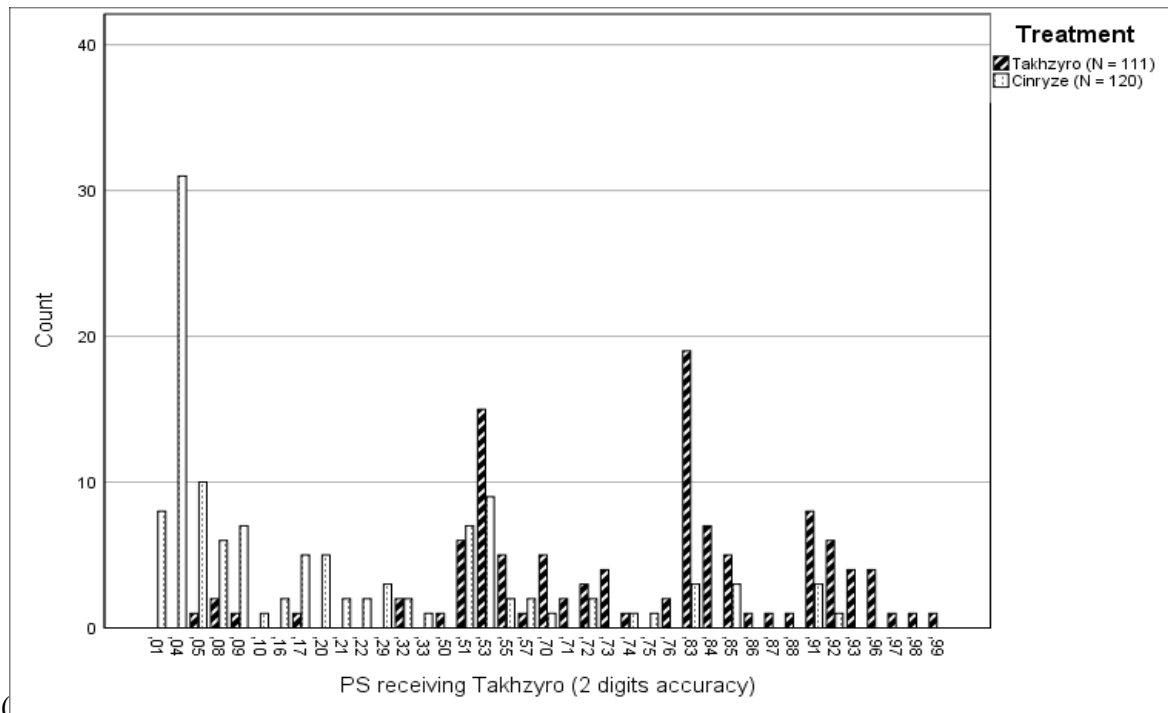


Abbildung 4-12: Verteilung des Propensity Scores

Quelle: PATCH Studienbericht (11), FAS/SS based on DX-2930-03/-04, LEVP-2006-4

Tabelle 4-80 bestätigt den visuellen Eindruck: 70,8% der C1-INH Teilnehmer haben Propensity Scores < 0,1, während 8,1% der Lanadelumab Teilnehmer dieser Kategorie zugeordnet werden können. Andererseits hat keiner der C1-INH Teilnehmer einen Propensity Score > 0,9, aber 9,9% der Lanadelumab Teilnehmer. Um sicherzugehen, dass die Patienten der höchsten PS-Kategorie nicht bei der Konstruktion der feinen Stratifikationsgewichte vernachlässigt werden, werden diese mit der nächstniedrigen Kategorie (< 0,8) zusammengeführt.

Tabelle 4-106: Verteilung der Teilnehmer über die Lanadelumab Propensity Score Kategorien

PS Kategorie	Lanadelumab		C1-INH		Feines Stratifikationsgewicht
	N	%	N	%	
< 0.1	9	8,1%	85	70,8%	0.11
< 0.2	7	6,3%	8	6,7%	0.95
< 0.3	17	15,3%	10	8,3%	1.84
< 0.4	9	8,1%	3	2,5%	3.24
< 0.5	10	9,0%	4	3,3%	2.70
< 0.6	0	0,0%	0	0,0%	-
< 0.7	26	23,4%	3	2,5%	9.37
< 0.8	8	7,2%	3	2,5%	2.88
< 0.9	14	12,6%	4	3,3%	6.76

PS Kategorie	Lanadelumab		C1-INH		Feines Stratifikationsgewicht
	N	%	N	%	
≥ 0.9	11	9,9%	0	0,0%	

Quelle: Studienbericht PATCH (11) FAS/SS based on DX-2930-03/-04, LEVP-2006-4
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert

Die Confounder sind zu Baseline nicht ausbalanciert und auch nicht nach Anwendung der feinen Stratifikationsgewichte. Ein explorativ durchgeführter zweiseitiger Fisher's exakter Test weist zu Baseline signifikante Unterschiede für die Kovariate Abstammung, Geschlecht, Attackenrate zu Baseline und vorherige Langzeitprophylaxe für $\alpha = 0,05$ (keine Adjustierung für multiples Testen) aus. Nach Anwendung der feinen Stratifikationsgewichte unterscheiden sich die beiden Populationen immer noch signifikant hinsichtlich des Vorliegens chronischer Begleiterkrankungen, während dieser Faktor aus Sicht des explorativen Fisher's exakten Tests homogen verteilt war (Tabelle 4-81).

Tabelle 4-107: Verteilung der Confounder vor und nach Gewichtung mittels Propensity Score

Charakteristik	Vor Gewichtung					Nach Gewichtung				
	Lanadelumab		C1-INH		Type I error*	Lanadelumab		C1-INH		Type I error*
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Chronische Begleiterkrankung (ja)	86	77.5	104	86.7	0.085	86	77.5	112	93.2	0.001
Abstammung (weiß / kaukasisch)	106	95.5	103	85.8	0.014	106	95.5	118	98.4	0.265
Geschlecht (weiblich)	69	62.2	91	75.8	0.032	69	62.2	77	63.9	0.786
Psychische Begleiterkrankung (ja)	33	29.7	46	38.3	0.211	33	29.7	42	35.3	0.403
Monatliche Attackenrate zu Baseline										
< 2 Attacken	57	51.4	19	15.8	0.000	57	51.4	60	50.1	0.895
2.. < 3 Attacken	15	13.5	31	25.8	0.021	15	13.5	16	13.2	1.000
3+ Attacken	39	35.1	70	58.3	0.001	39	35.1	44	36.7	0.891
Alter (Erwachsene)	96	86.5	110	91.7	0.289	96	86.5	113	93.9	0.071
Vorherige Langzeitprophylaxe (ja)	100	90.1	38	31.7	0.000	100	90.1	110	91.5	0.820

* Fisher's exact test (2 sided)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
(11)

Insgesamt werden jedoch weder die Überlappung der PS-Verteilung noch die erreichte Balance der feinen Stratifikationsgewichte als ausreichend eingeschätzt, sodass eine Adjustierung mittels der Propensity Score-Methode nicht weiter verfolgt wird.

Analyse der Kolinearität / Interaktionsterme

Aufgrund der wesentlichen Unterschiede zwischen den Lanadelumab- und C1-INH-Patienten hinsichtlich HAE-Attackenrate zu Baseline und Vortherapie konnte keine ausreichende Balance mittels Propensity Score-Gewichtung erreicht werden. Folglich wird für den primären Endpunkt der HAE-Attacken sowie für die weiteren Wirksamkeitsendpunkte eine Confounder-Adjustierung mittels GLM (generalized linear model) vorgenommen, unter Annahme einer negativen Binomialverteilung mit Log-Link-Funktion.

Das Modell berücksichtigt die Behandlungsgruppe als festen Effekt in Gegenüberstellung der logarithmischen Zeit in Monaten, die ein Patient bis Tag 182 beobachtet worden ist. Das GLM wird ggf. erweitert, in Abhängigkeit davon, ob oder ob nicht eine Balance der Confounder zwischen den Behandlungsarmen mit PS-Gewichten erreicht wird.

- Im Fall einer ausreichenden Balance wird das GLM zu einem survey-weighted GLB, dass die zuvor erhaltenen feinen Stratifikationsgewichte abbildet.
- Im Falle der nicht ausreichenden Balance schließt das GLM die Confounder-Variablen als zusätzliche feste Effekte mit ein ebenso wie die Interaktionsterme zwischen Confounder und Behandlung, die in einer vorangegangenen Kolinearitätsanalyse bestimmt wurden.

Die Assoziationen zwischen unabhängigen Variablen (Behandlung und Confounder) sind im Studienbericht der PATCH-Studie (Kapitel 6.4.2) abgebildet (11). Die Behandlung ist stark assoziiert mit den Faktoren Geschlecht, Abstammung, Vorliegen chronischer Begleiterkrankungen und insbesondere mit der Anzahl HAE-Attacken zu Baseline sowie mit einer vorherigen Langzeitprophylaxe. Es wird eine starke Assoziation zwischen den Faktoren Alter und Vorliegen chronischer Begleiterkrankungen sowie zwischen den Faktoren HAE-Attacken zu Baseline und vorherige Langzeitprophylaxe angenommen. Auch wenn eine Assoziation mit der Behandlung für die Faktoren Alter und Abstammung besteht, können diese aufgrund unzureichender Fallzahlen in je einer Ausprägung keine Interaktionsterme bilden und bleiben daher unberücksichtigt. Als Resultat dieser Analysen werden die folgenden Interaktionsterme als feste Effekte im GLM Modelling berücksichtigt:

Interaktionsterme der Behandlung

- Behandlung * Geschlecht
- Behandlung * monatliche HAE-Attackenrate zu Baseline
- Behandlung * psychische Begleiterkrankung
- Behandlung * chronische Begleiterkrankung

- Behandlung * vorherige Langzeitprophylaxe

Interaktionsterme der vorherigen Langzeitprophylaxe

- Vorherige Langzeitprophylaxe * monatliche HAE-Attackenrate zu Baseline

Ausgehend von dieser Modellannahme werden least square mean rates für beide Behandlungsarme sowie die durchschnittlichen Rate Ratios Lanadelumab vs. C1-INH mit korrespondierenden 95 %-Konfidenzintervallen geschätzt.

Der prozentuale Unterschied der durchschnittlichen berichteten HAE-Attackenraten von Lanadelumab-Patienten gegenüber der Attackenrate der Kontrollgruppe wird als 100 % berechnet (mean rate ratio – 1). Die geschätzten oberen und unteren Grenzen des Konfidenzintervalls für das mean rate ratio werden umgewandelt durch Subtraktion von 1 und Multiplikation zu 100 %, um darauf basierend die 95 % Konfidenzintervalle für die prozentuale Veränderung zu berechnen.

Binäre Wirksamkeitsendpunkte (Attackenfreie Patienten j/n, Reduktion der Attackenrate um ≥ 50 % und 90 %) werden mittels GLM für binäre Daten mit log-link-Funktion analysiert. Die Adjustierung für Kovariate erfolgt auf demselben Weg wie zuvor für den Fall der HAE Attacken beschrieben.

Sicherheitsendpunkte werden nicht für Confounder adjustiert. Die unerwünschten Ereignisse (UE) werden nach SOC und PT analysiert in Bezug auf absolute und relative Häufigkeiten. Die Zeit bis zum Auftreten eines spezifischen UE wird bestimmt und beurteilt mittels Cox proportional hazards regression model. Hazard Ratios werden mit dem korrespondierenden 95 %-Konfidenzintervall bestimmt. Likelihood ratio tests werden durchgeführt, um den Einfluss der Confounder-Variablen und Subgruppen auf das Eintreten spezifischer UE zu untersuchen.

Umgang mit fehlenden Werten

Da es sich bei den zugrundeliegenden Datenquellen um kontrollierte klinische Studien handelt, wird eine geringe Zahl fehlender Werte erwartet. Eine Imputation fehlender Werte ist demnach nicht geplant. Fehlende Werte, Studienabbrecher und Ausreißer werden behandelt und berichtet, wie sie auftreten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Hinsichtlich der Übertragbarkeit der PATCH-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist anzumerken, dass die der Evidenzgenerierung zugrundeliegenden Studien die pivotale klinische Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH bilden, und sich die in den Einzelstudien gezeigten Effekte hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit in der Versorgung widerspiegeln. Die PATCH-Studie stellt durch Confounder-Adjustierung der in den Studiendatenbanken vorhandenen patientenindividuellen Daten aus den HELP- und CHANGE-Studien die bestmögliche

strukturelle Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen her, unter Berücksichtigung der Lanadelumab-Zulassung. Vor diesem Hintergrund gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, dass die auf Basis der Einzelstudien generierten vergleichenden Evidenz der PATCH-Studie keinen Bezug zum deutschen Versorgungskontext hat. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020)

Die Autoren dieser Publikation beschreiben eine prospektive Real-life Beobachtungsstudie zur Beurteilung des Einflusses des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab auf die Symptomkontrolle und die gesundheitsbezogene Lebensqualität erwachsener Patienten mit HAE Typ I oder II unter realen Versorgungsbedingungen. Es wurden die Behandlungseffekte der Bedarfstherapie (vor HAE-Prophylaxe) oder vorheriger C1-INH-Prophylaxe auf der einen Seite mit der HAE-Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab auf der anderen Seite verglichen, wobei jeweils ein Beobachtungszeitraum von sechs Monaten herangezogen wurde.

Männliche und weibliche Patienten mit HAE Typ I oder II wurden im Angioödemzentrum des Universitätsklinikums Ulm rekrutiert, deren Erkrankung mit Bedarfsmedikation (C1-INH oder Icatibant) unzureichend kontrolliert war oder die eine signifikante Anzahl Durchbruchattacken unter vorheriger HAE-Langzeitprophylaxe mit C1-INH entwickelten. Kriterien für eine unzureichende Krankheitskontrolle waren häufige Attacken trotz Therapie, unzureichendes Ansprechen hinsichtlich der Symptome akuter Attacken sowie eine signifikant reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Vor Umstellung auf Lanadelumab fand ein intensives Aufklärungsgespräch mit den Patienten statt und nur solche Patienten mit eindeutiger Indikation für eine Umstellung auf Lanadelumab wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen. Es wurden zwölf Patienten in die prospektive klinische Beobachtungsstudie an dem Universitätsklinikum Ulm eingeschlossen, wovon drei Patienten eine vorherige Langzeitprophylaxe mit C1-INH erhalten hatten und somit für die Fragestellung der Nutzenbewertung relevant sind.

Tabelle 4-108: Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten – Prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020)

	Gesamte Studienkohorte (N=12)	Patienten mit C1-INH- Prophylaxe vor Lanadelumab (N=3)
Alter: MW (SD)	45,4 (18,2)	60,3 (21,1)
Geschlecht [n / n (% / %)] weiblich / männlich	4 / 8 (33,3 / 66,7)	0 / 3 (0 / 100)
HAE Typ [n / n (% / %)] I / II	12 / 0 (100 / 0)	3 / 0 (100 / 0)
(29, 32, 33)		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		

Die eingeschlossenen Teilnehmer erhielten Lanadelumab in der gemäß Zulassung empfohlenen Dosis von 300 mg q2w für eine Dauer von mindestens sechs Monaten. Bei Patienten, die darunter symptomfrei waren, konnte anschließend das Dosisintervall auf bis zu 300 mg q4w verlängert werden. Durchbruchattacken wurden mit C1-INH (20 mg/kg Körpergewicht) und/oder Icatibant (30 mg) behandelt.

Vor Aufnahme der Lanadelumab-Therapie wurde der HAE-spezifische, validierte Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, AE-QoL, von allen Teilnehmern ausgefüllt. Zu diesem Zeitpunkt erhielten alle Teilnehmer entweder Bedarfsmedikation mit C1-INH (Dosierung 20 mg/kg Körpergewicht i.v.) und/oder Icatibant (Dosierung 30 mg s.c.) oder/und eine Langzeitprophylaxe mit C1-INH (1.000 I.E. zweimal wöchentlich i.v.), jeweils mit unzureichendem Behandlungserfolg. Das HAE-Tagebuch der Patienten, das nicht nur regelhaft zur HAE-Therapiekontrolle empfohlen, sondern auch routinemäßig von den Patienten geführt wird, diente als Grundlage für die Dokumentation der Häufigkeit und Schwere der eingetretenen Attacken, wie sie nach Prüfung durch einen HAE-Spezialisten in die Auswertung einbezogen wurden.

Bzgl. der HAE Attacken wurden die Häufigkeit insgesamt sowie die individuelle Häufigkeit bzgl. Lokalisation (abdominal, kutan und obere Atemwege) und Schwere (entsprechend der Einteilung nach Caballero 2012 nach mild, moderat und schwer) sowie der Bedarf an medizinischer Intervention bewertet und als Anzahl HAE Attacken pro Monat für die jeweilige Behandlungsphase berechnet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem standardisierten Instrument „Angioedema Quality of Life“ (AE-QoL) als Prozentwert (0-100%) beurteilt, sowohl vor Beginn als auch sechs Monate nach durchgehender Lanadelumab Therapie. Höhere Prozentwerte weisen auf einen negativen Einfluss der Erkrankung hin, während der Wert 0% den Zustand perfekten Wohlbefindens beschreibt. Da in diesem HAE-Zentrum die gesundheitsbezogene Lebensqualität der HAE-Patienten regelhaft in definierten Intervallen und vor jedem Therapiewechsel erhoben wird, liegen diese Angaben auch für

Patienten vor, die vor der C1-INH-Prophylaxe mit Bedarfsmedikation therapiert worden waren. Der AE-QoL umfasst die Einzeldomänen Funktion, Fatigue / Stimmung, Angst / Scham sowie Ernährung. Es wurden sowohl die Einzeldomänen als auch der Gesamtscore ausgewertet.

Da die erhobenen Daten im Rahmen der Routineversorgung an einem deutschen HAE-Zentrum erhoben worden sind, ist der Bezug zum deutschen Versorgungskontext eindeutig gegeben.

HELP (DX-2930-03) post-hoc-Auswertung der Patienten mit Vortherapie C1-INH LTP

Bei der HELP-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische 26-wöchige Phase-III-Studie, bei der sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfärzte verblindet waren. Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE im Vergleich zu Placebo. Die Studie wurde am 03.03.2016 aufgenommen und am 13.04.2017 beendet. Die HELP-Studie wird im vorliegenden Dossier bereits in Abschnitt 4.3.1.2 detailliert beschrieben, weshalb die Ausführungen an dieser Stelle sich auf die relevante *post-hoc* Auswertung der Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe beschränkt.

HELP Post-hoc: Population

In der HELP-Studie wurde für N=66 Patienten bei Einschluss dokumentiert, dass Sie zuvor eine Langzeitprophylaxe mit C1-INH erhalten hatten. Die vorliegende Post-hoc-Auswertung der HELP-Studie umfasst diejenigen Patienten mit dokumentierter vorheriger C1-INH-Prophylaxe, die bei Studieneinschluss in einen Behandlungsarm mit Lanadelumab 300 mg q2w (N=14 Patienten) bzw. mit Lanadelumab 300 mg q4w (N=19 Patienten) randomisiert wurden. Die Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 4-83 und Tabelle 4-84 dargestellt. Die im Rahmen der *post-hoc* Auswertung betrachteten Patienten sind im direkten Abgleich mit den Charakteristika der jeweils gesamten Behandlungsarme Lanadelumab 300 mg q2w (N=27) und Lanadelumab 300 mg q4w (N=29) repräsentativ für die HELP-Studienpopulation in den zulassungskonform mit Lanadelumab behandelten Interventionsgruppen.

Tabelle 4-109: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographie) – HELP (DX-2903-03) *Post-hoc* Auswertung

Studie/ Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD) ^a	Geschlecht m/w (%)	Abstammung kaukasisch/ nicht-kaukasisch (%/%)	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)	geografische Verteilung n (%)
Lanadelumab 300 mg q2wks mit vorheriger C1-INH-LTP	14	41,8 (15,1)	6/8 (42,9/ 57,1)	13/1 (92,9/7,1)	103,9 (26,4)	USA: 10 (71,4) Kanada: 1 (7,1) Europa: 3 (21,4) Jordanien: 0 (0,0)
Gesamter HELP Behandlungsarm 300 mg q2w	27	40,3 (13,35)	15/12 (55,6/44,4)	weiß: 26 (96,3) andere: 1 (3,7)	90,55 (25,150)	USA: 18 (66,7) Kanada: 2 (7,4) Europa: 7 (25,9) Jordanien: 0 (0,0)
Lanadelumab 300 mg q4wks mit vorheriger C1-INH-LTP	19	39,3 (12,3)	6/13 (31,6/68,4)	14/5 (73,7/26,3)	79,6 (17,6)	USA: 17 (89,5) Kanada: 1 (5,3) Europa: 1 (5,3) Jordanien: 0 (0,0)
Gesamter HELP Behandlungsarm 300 mg q4w	29	39,5 (12,85)	19/10 (65,5/34,5)	weiß: 23 (79,3) andere: 6 (20,7)	78,50 (16,575)	USA: 23 (79,3) Kanada: 1 (3,4) Europa: 4 (13,8) Jordanien: 1 (3,4)
<p>a: Das Alter bezieht sich auf den Zeitpunkt der Einwilligung in der Studie. Quelle: Studienbericht HELP-Studie (DX-2930-03): Tabelle 6 (7). HELP Post-hoc Auswertung (68). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Tabelle 4-110: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika) – HELP (DX-2903-03) Post-hoc Auswertung

Studie/ Gruppe	N	Alter beim Eintreten der Symptome [Jahre] Mittelwert (SD)	HAE- Typ n (%)	laryngeale Attacken n (%)	primäre Stelle der Attacke (kombiniert) ^a n (%)	Anzahl der Attacken im letzten Jahr Mittelwert (SD)	Attackenrate in der Run-in Periode (Angriffe/Monat) ^b Mittelwert (SD)	Kategorie der Attackenrate in der Run-in Periode (Angriffe/Monat) ^b n (%)	vorherige prophylaktische Therapie (Kategorie) n (%)
HELP									
Lanadelumab 300 mg q2wks mit vorheriger C1-INH-LTP	14	15,1 (11,2)	Typ I: 12 (85,7) Typ II: 2 (14,3)	Ja: 11 (78,6) Nein: 3 (21,4)	Laryngeal: 2 (14,3) Abdominal: 10 (71,4) Peripherie: 13 (92,9)	17,3 (13,8)	4,6 (2,7)	1 bis < 2: 2 (14,3) 2 bis < 3: 2 (14,3): ≥ 3: 10 (71,4)	C1-INH: 11 (40,7) orale Therapie ^c : 0 (0,0) C1-INH + orale Therapie ^c : 3 (11,1) keine Langzeitprophylaxe: 13 (48,1)
Gesamter HELP Behandlungsarm 300 mg q2w	27	15,0 (8,67)	Typ I: 23 (85,2) Typ II: 4 (14,8)	Ja: 20 (74,1) Nein: 7 (25,9)	Laryngeal: 5 (18,5) Abdominal: 21 (77,8) Peripherie: 23 (85,2)	22,15 (18,172)	3,52 (2,327)	1 bis < 2: 7 (25,9) 2 bis < 3: 6 (22,2) ≥ 3: 14 (51,9)	
Lanadelumab 300 mg q4wks mit vorheriger C1-INH-LTP	19	12,3 (10,4)	Typ I: 18 (94,7) Typ II: 1 (5,3)	Ja: 12 (63,2) Nein: 7 (36,8)	Laryngeal: 5 (26,3) Abdominal: 19 (100) Peripherie: 14 (73,7)	33,8 (30,6)	3,6 (2,6)	1 bis < 2: 6 (31,6) 2 bis < 3: 4 (21,1): ≥ 3: 9 (47,4)	C1-INH: 18 (62,1) orale Therapie ^c : 1 (3,4) C1-INH + orale Therapie ^c : 1 (3,4)

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

Studie/ Gruppe	N	Alter beim Eintreten der Symptome [Jahre] Mittelwert (SD)	HAE- Typ n (%)	laryngeale Attacken n (%)	primäre Stelle der Angriffe (kombiniert) ^a n (%)	Anzahl der Angriffe im letzten Jahr Mittelwert (SD)	Angriffenrate in der Run-in Periode (Angriff/Monat) ^b Mittelwert (SD)	Kategorie der Angriffenrate in der Run-in Periode (Angriff/Monat) ^b n (%)	vorherige prophylaktische Therapie (Kategorie) n (%)
Gesamter HELP Behandlungsarm 300 mg q4w	29	14,6 (11,16)	Typ I: 27 (93,1) Typ II: 2 (6,9)	Ja: 17 (58,6) Nein: 12 (41,4)	Laryngeal: 6 (20,7) Abdominal: 27 (93,1) Peripherie: 22 (75,9)	37,07 (35,516)	3,71 (2,507)	1 bis < 2: 9 (31,0) 2 bis < 3: 5 (17,2) ≥ 3: 15 (51,7)	keine Langzeitprophylaxe: 9 (31,0)

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

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

c: Die orale Therapie beinhaltete Androgene und Antifibrinolytika.

Quelle: Studienbericht (DX-2930-03): Tabelle 7 und Tabelle 8 (7), HELP Post-hoc Auswertung (68).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

HELP Post-hoc: Intervention

Bei Einschluss in der HELP-Studie wurde von jedem Teilnehmer die Information erhoben, ob zuvor eine HAE-Langzeitprophylaxe erfolgt war und ob diese mit C1-INH, mit C1-INH und oraler Therapie oder nur mit oraler Therapie erfolgte. Die erhaltene vorhergegangene Prophylaxe-Medikation wurde für jeden Patienten im Rahmen der Erhebung der Vor- und Begleitmedikation detailliert dokumentiert. Die Art und Dosierung der jeweiligen Prophylaxe war nicht Bestandteil der Interventionsstudie und spiegelt demnach den Versorgungskontext vor dem Zeitpunkt der HELP-Studiendurchführung zwischen März 2016 und April 2017 wider. Für die Nutzenbewertung sind diejenigen Patienten relevant, die von einer Langzeitprophylaxe mit entweder nur C1-INH oder mit C1-INH und oraler Therapie (C1-INH +/- oraler Therapie) in einem der zulassungskonformen Lanadelumab-Arme (300 mg q2w, N=14, oder 300 mg q4w, N=19) behandelt worden sind. Darüber hinaus war die Behandlung akuter HAE-Attacken mit Bedarfsmedikation sowohl im Rahmen der HELP-Studie erlaubt, als auch kann für die vorherige Langzeitprophylaxe mit C1-INH im realen Versorgungskontext davon ausgegangen werden.

Es resultieren zwei Dosisgruppen, Lanadelumab 300 mg q2w und Lanadelumab 300 mg q4w: Bei den Patienten in der Dosisgruppe Lanadelumab 300 mg q2w (N=14 Patienten) erfolgte die vorherige Langzeitprophylaxe mit C1-INH (mit oder ohne zusätzliche orale Therapie) mit Einzeldosen in Höhe von 500-2.000 I.E. C1-INH in Frequenzen von 3x/Woche – alle 6 Tage. In der Dosisgruppe Lanadelumab 300 mg q4w (N=19) erhielten die Patienten vorher C1-INH in Einzeldosen von 500-6.000 I.E. in Frequenzen von 3x/Woche – alle 5 Tage. Nach Randomisierung erhielt jeder Patient 13 Dosierungen Lanadelumab (300 mg q2w) bzw. alternierend alle zwei Wochen Lanadelumab 300 mg oder Placebo (Lanadelumab 300 mg q4w) über einen Zeitraum von 26 Wochen.

HELP Post-hoc: Endpunkte

Die vorliegende Post-hoc-Auswertung der Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe umfasst die Anzahl monatlicher HAE Attacken als denjenigen Parameter, der sowohl als Teil der Krankheitsgeschichte als auch im Rahmen der Studie erhoben wurde. Hierfür wurden die bei Studieneinschluss dokumentierten historischen Attackenraten mit Bezug auf die letzten drei bzw. zwölf Monate vor der HELP-Studie herangezogen, die unter der ebenfalls bei Studieneinschluss dokumentierten Vormedikation mit C1-INH auftraten. Diese Effekte einer Langzeitprophylaxe mit C1-INH unter realen Versorgungsbedingungen wurden mit dem nach Randomisierung eingetretenen Therapieeffekt unter Lanadelumab 300 mg q2w bzw. Lanadelumab 300 mg q4w gegenübergestellt und statistisch ausgewertet.

Es liegen keinen Gründe vor, die gegen eine Übertragung der Ergebnisse ebenso wie der gesamten HELP-Studie unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

4.3.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-111: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
PATCH	nein	ja	unklar ^a	unklar ^a	ja	ja
Hahn et al., 2020	nein	ja	nein	nein	ja	ja
HELP Vorher-Nachher-Vergleich	nein	ja	nein ^a	nein ^a	ja	ja

^a Die betreffenden Untersuchungen schließen sowohl verblindete als auch unverblindete Datenerhebungen ein.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Für alle drei hier vorgelegten nicht randomisierten vergleichenden Studien ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

In der PATCH-Studie wird neue klinische Evidenz generiert, auf Basis der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Studie HELP sowie der einarmigen, offenen HELP-Extensionsstudie einerseits für Lanadelumab, und auf Basis der einarmigen, offenen CHANGE-3 Extensionsstudie für C1-INH andererseits. Die Beobachtungsphasen der beiden Interventionen werden in einem Parallelgruppendesign miteinander verglichen, sind jedoch nicht zeitlich parallel erhoben. Potenzielle Effektmodifikatoren (Confounder) wurden systematisch identifiziert und validiert und wurden in der Analyseplanung adäquat berücksichtigt. Die Erstellung eines Analyseplans für die PATCH-Studie und die Einhaltung der a priori geplanten Analysen während der Durchführung dient dem Ausschluss einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung. Es gibt keinen Anhaltspunkt für weitere verzerrende Aspekte.

Die prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) wurde im realen Versorgungskontext ohne Randomisierung oder Verblindung durchgeführt. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte.

Die Vorher-Nachher-Analyse der HELP-Studienteilnehmer mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe stellt eine post-hoc-Auswertung einer Teilpopulation der RCT HELP dar. Wie schon in Abschnitt 4.3.1.2.2 ausgeführt wurde, ist für die in der HELP-Studie erhobenen Ergebnisse grundsätzlich von einer niedrigen Verzerrung auszugehen. Der präsentierte Vorher-Nachher-Vergleich hingegen berücksichtigt die zu Studienbeginn dokumentierte vorherige C1-INH-Prophylaxe sowie die historischen HAE-Attackenraten ohne Randomisierung und verdeckte Gruppenzuteilung und stellt diese den randomisiert und doppelblind erhobenen klinischen Ergebnissen unter Lanadelumab 300 mg q2w und Lanadelumab 300 mg q4w gegenüber. Aufgrund der Berücksichtigung von bereits zu Studienbeginn dokumentierten Daten ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Die nicht standardisierte Intervention der C1-INH-Prophylaxe vor Studieneinschluss kommt als zusätzlicher verzerrender Effekt in Betracht.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	Anzahl HAE Attacken	Reduktion von HAE-Attacken	HAE-Attackenfreiheit	Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit AE-QoL	Nebenwirkungen
PATCH	ja	ja	ja	nein	ja
Hahn et al. 2020	ja	nein	nein	ja	nein
HELP Vorher-Nachher-Vergleich	ja	nein	nein	nein	nein

4.3.2.2.3.1 Anzahl an HAE-Attacken – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-113: Operationalisierung von Anzahl an HAE-Attacken

Studie	Operationalisierung
PATCH	<p>Der Endpunkt Anzahl HAE Attacken war so operationalisiert, wie es die Dokumentation der zugrundeliegenden Studien HELP, HELP-04 und CHANGE-3 im Sinne einer Übereinstimmung zuließ:</p> <p><u>HELP/HELP-04</u> Prüfarzt-berichtete HAE-Attacken Operationalisierung siehe Tabelle 4-23.</p> <p><u>CHANGE-3</u>: Anzahl HAE-Attacken wurden von Studienpersonal dokumentiert, basierend auf Patiententagebüchern; Patienten waren instruiert ein Patiententagebuch zu führen und täglich alle Attacken der letzten 24 Stunden zu dokumentieren, idealerweise jeweils zur gleichen Uhrzeit. Folgende Parameter wurden dokumentiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Startdatum und Uhrzeit der Schwellung • Stopdatum und Uhrzeit der Schwellung • Lokalisation der Schwellung <ul style="list-style-type: none"> – gastrointestinal – urogenital – Gesicht – Atemwege einschl. laryngeal – Extremität • Schweregrad der Schwellung je Lokalisation <ul style="list-style-type: none"> – kein (=0) – mild (=1) – moderat (=2) – schwer (=3) • Ob die Schwellung ein Progress aus einer anderen Lokalisation darstellte <p>Die Teilnehmer wurden mindestens wöchentlich durch Studienpersonal untersucht um festzustellen, ob sie in der vorhergehenden Woche Attacken hatten. Unerwünschte Ereignisse wurden dokumentiert.</p> <p>Nach dem initialen Screening kamen die Patienten alle 3 bis 7 Tage zur prophylaktischen C1-INH-Gabe ins Studienzentrum. Teilnehmer, die akute HAE-Attacken entwickelten, konnten diese an das Studienzentrum berichten für eine C1-INH Behandlung nach Bedarf. Die Anzahl Visiten (prophylaktische Gabe oder akute Behandlung) variierte bei den Teilnehmern, da jeder Teilnehmer im Rahmen der Studie C1-INH so oft erhalten konnte wie benötigt. .</p> <p><u>Operationalisierung der Anzahl HAE-Attacken in der PATCH-Studie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken • Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE Attacken, die eine akute Therapie erforderten • Anzahl Prüfarzt-bestätigter laryngealer HAE-Attacken <p>Sensitivitätsanalyse für C1-INH Patienten mit ≥ 7 C1-INH-Infusionen in den ersten 28 Tagen (Abbildung einer exemplarischen Anfangsdosierung gemäß Fachinformation)</p> <p>Ergebnisdarstellung: Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die deskriptiven mittleren Attackenraten zu</p>

Studie	Operationalisierung
Hahn et al., 2020	<p>Baseline und der Behandlungsphase mit SD sowie die kalkulierte monatliche mittlere Attackenrate mit Angabe eines Rate Ratios im Vergleich zu C1-INH.</p> <p>Vom HAE-Spezialisten bestätigte HAE Attacken, Dokumentation der Häufigkeit insgesamt sowie individuelle Häufigkeit bzgl. Lokalisation (abdominal, kutan und obere Atemwege) und Schwere (entsprechend der Einteilung nach Caballero 2012 nach mild, moderat und schwer) sowie Bedarf an medizinischer Intervention; Basis war Attacken-Dokumentation im Patiententagebuch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monatliche HAE-Attackenrate • Monatlich Rate moderater bis schwerer HAE-Attacken <p>Die berichteten Werte beziehen sich stets auf einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten mit der jeweiligen Intervention.</p> <p>Ergebnisdarstellung:</p> <p>Es werden die erhobenen Daten für N=3 Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe dargestellt, als Teilpopulation der N=12 eingeschlossenen Studienteilnehmer.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die monatliche mittlere Attackenrate mit Angabe eines Rate Ratios im Vergleich zu C1-INH.</p>
HELP post-hoc Vorher-Nachher-Vergleich	<p>Der Endpunkt Anzahl von HAE-Attacken wurde für den Interventionsarm Lanadelumab in der Beobachtungsphase der HELP-Studie operationalisiert, wie in Tabelle 4-23: Operationalisierung der Anzahl von HAE-Attacken beschrieben.</p> <p>Für die vorliegende post-hoc-Auswertung der Anzahl HAE-Attacken wurde der Endpunkt in der Interventionsgruppe C1-INH operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der historischen monatlichen HAE-Attackenraten <ul style="list-style-type: none"> ○ Im Zeitraum 12 Monate vor Studieneinschluss ○ Im Zeitraum 3 Monate vor Studieneinschluss • Anzahl der historischen, moderaten bis schweren monatlichen HAE-Attackenraten <ul style="list-style-type: none"> ○ Im Zeitraum 12 Monate vor Studieneinschluss ○ Im Zeitraum 3 Monate vor Studieneinschluss <p>Da nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die dokumentierten historischen HAE Attacken unter LTP mit C1-INH auch je Attacke von einem Prüfarzt bestätigt wurden, kann im Sinne einer konservativen Einschätzung angenommen werden, dass die historischen HAE Attackenraten unter C1-INH auf Basis der Patiententagebücher dokumentiert wurden.</p> <p>Die vorliegende post-hoc Analyse der monatlichen HAE-Attackenraten umfasst folgende Auswertungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an historischen HAE Attacken 12 bzw. 3 Monate vor Studieneinschluss (C1-INH) vs. Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Lanadelumab) • Anzahl an historischen HAE Attacken 12 bzw. 3 Monate vor Studieneinschluss (C1-INH) vs. Patienten-berichtete HAE-Attacken während der Behandlungsphase (Lanadelumab) <p>Ergebnisdarstellung:</p> <p>Die Ergebnisdarstellung beinhaltet die monatliche mittlere Attackenrate mit Angabe eines Rate Ratios im Vergleich zu C1-INH.</p>

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

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

Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte für Anzahl an HAE-Attacken – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
PATCH	unklar ^a	ja	ja	ja
Hahnet a.l., 2020	nein	ja	ja	ja
HELP Vorher- Nachher-Vergleich	nein ^a	nein	ja	ja
^a Die betreffenden Untersuchungen schließen sowohl verblindete als auch unverblindete Datenerhebungen ein.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei der PATCH-Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte vergleichende Studie basierend auf den patientenindividuellen Studiendaten der klinischen Studien HELP und HELP-04 (für die Behandlung mit Lanadelumab) und CHANGE-3 (für die C1-INH-Intervention. Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns der Studien HELP-04 und CHANGE-3 besteht keine verblindete Endpunkterhebung in der PATCH-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Der Endpunkt Anzahl HAE-Attacken ist der primäre Endpunkt der PATCH-Studie. Seitens C1-INH gingen aus der CHANGE-3-Studie die Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken im Beobachtungszeitraum von 182 Tagen ein, ebenso wie aus den Studien HELP und HELP-04 (Non-Rollover) seitens Lanadelumab.

In der CHANGE-3-Studie wurde für alle Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken eine Akuttherapie dokumentiert. In die Auswertung des primären Endpunkts Anzahl HAE-Attacken gehen demzufolge seitens C1-INH dieselben Attackenraten ein wie in die Auswertung des sekundären Endpunkts Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erforderten.

Zur Abbildung des sekundären Endpunkts Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken, die eine akute Therapie erforderten, werden der Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken unter C1-INH (aus CHANGE-3, alle erforderten eine akute Therapie) die Attackenraten unter Lanadelumab aus den Studien HELP und HELP-4 gegenübergestellt, für die eine akute Therapie dokumentiert wurde.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird aufgrund der nur teilweisen Verblindung als hoch eingestuft.

In der prospektiven Real-Life-Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) erfolgte die Behandlung der Patienten mit Lanadelumab ohne Verblindung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, die Verzerrung erhöhenden Aspekte, vor. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird aufgrund der fehlenden Verblindung als potenziell hoch eingestuft.

In die post-hoc-Auswertung der HELP-Studie sind seitens der Intervention C1-INH die historischen HAE-Attackenraten eingegangen, die bei Studieneintritt für jeden Patienten dokumentiert worden sind. Dies erfolgte ohne Verblindung und ohne Anwendung des ITT-Prinzips. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, die Verzerrung erhöhenden Aspekte, vor. Nach Studienbeginn erfolgte die Endpunkterhebung für die Intervention Lanadelumab unter Verblindung der Endpunkterhebung, unter adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips und demzufolge mit einer geringen Verzerrung auf Endpunktebene. Für die vergleichende Betrachtung ist in der Gesamtschau jedoch von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auszugehen.

Anzahl HAE-Attacken**PATCH-Studie:****Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken während der Behandlungsphase**

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH

Studienarm	N	monatliche Attackenrate ^{a,b} Mittelwert (SD)	Kalkulierte monatliche Attackenrate ^{a,c}	Rate Ratio (vs. C1-INH) (95 %-KI) p-Wert
		Behandlungs-Phase		
PATCH				
C1-INH	120	0,461 (0,720)	0,340	0,486 (0,253; 0,932) 0,030
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	0,295 (0,618)	0,165	
PATCH Sensitivitätsanalyse^d				
C1-INH	42	0,683 (0,912)	0,530	0,281 (0,113; 0,699) 0,006
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	0,295 (0,618)	0,149	
a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert. b: unadjustiert, deskriptiv c: Ergebnisse eines negativ-binomialen Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Mittelwerte als LS Mean. d: CHANGE-3 Patienten mit mind. 7 C1-INH-Dosierungen in den ersten 28 Tagen der Behandlungsphase Quelle: Studienbericht (PATCH) (11). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

Während der Behandlungsphase betrug die kalkulierte monatliche Attackenrate im C1-INH-Arm durchschnittlich 0,340 Attacken pro Monat, was ca. einer Attacke in drei Monaten entspricht. Im Lanadelumab-Arm betrug die kalkulierte monatliche Attackenrate 0,165, es trat demnach ca. eine Attacke in acht Monaten auf. Studienteilnehmer, die Lanadelumab 300 mg q2w erhielten, wiesen eine statistisch signifikant verringerte Attackenrate im Vergleich zu den Studienteilnehmern des C1-INH-Arms auf ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,486 (0,253; 0,932) 0,030] (Tabelle 4-89).

Die Sensitivitätsanalyse unter alleinigem Einbezug der C1-INH-Patienten mit mindestens 7 Dosierungen in den ersten 28 Tagen der Behandlungsphase zeigt auf, dass diese Population mit strenger Auslegung der zulassungskonformen C1-INH-Anfangsdosierung bei einer kalkulierten monatlichen Attackenrate von 0,530 ca. eine Attacke in zwei Monaten entwickelte, was die signifikant bessere Wirksamkeit von Lanadelumab 300 mg q2w in Bezug auf die Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE Attacken bestätigt ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,281 (0,113; 0,699) 0,006] (Tabelle 4-89).

Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erforderten, während der Behandlungsphase

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erforderten, während der Behandlungsphase aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH

Studienarm	N	monatliche Attackenrate ^{a,b} Mittelwert (SD)	Kalkulierte monatliche Attackenrate ^{a,c}	Rate Ratio (vs. C1-INH) (95 %-KI) p-Wert
		Behandlungs-Phase		
PATCH				
C1-INH	120	0,461 (0,720)	0,337	0,366 (0,185; 0,727) 0,004
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	0,261 (0,602)	0,124	
PATCH Sensitivitätsanalyse^d				
C1-INH	42	0,683 (0,912)	0,513	0,204 (0,078; 0,531) 0,001
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	0,261 (0,602)	0,104	
a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert. b: unadjustiert, deskriptiv c: Ergebnisse eines negativ-binomialen Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Mittelwerte als LS Mean. d: CHANGE-3 Patienten mit mind. 7 C1-INH-Dosierungen in den ersten 28 Tagen der Behandlungsphase Quelle: Studienbericht (PATCH) (11) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Während der Behandlungsphase betrug die kalkulierte Rate an HAE-Attacken mit Akuttherapie C1-INH-Arm durchschnittlich 0,337 Attacken pro Monat, was ca. einer Attacke in drei Monaten entspricht. Im Lanadelumab-Arm betrug die kalkulierte monatliche Attackenrate 0,124, es trat demnach ca. eine Attacke in acht Monaten auf. Studienteilnehmer, die Lanadelumab 300 mg q2w erhielten, wiesen eine statistisch signifikant verringerte Attackenrate im Vergleich zu den Studienteilnehmern des C1-INH-Arms auf ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,366 (0,185; 0,727) 0,004] (Tabelle 4-90).

Die Sensitivitätsanalyse unter alleinigem Einbezug der C1-INH-Patienten mit mindestens 7 Dosierungen in den ersten 28 Tagen der Behandlungsphase zeigt auf, dass diese Population mit strenger Auslegung der zulassungskonformen C1-INH-Anfangsdosierung bei einer kalkulierten monatlichen Attackenrate von 0,513 ca. eine Attacken in zwei Monaten entwickelte, was die signifikant bessere Wirksamkeit von Lanadelumab 300 mg q2w in Bezug auf die Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE Attacken, die eine akute Therapie erforderten, bestätigt ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,204 (0,078; 0,531) 0,001] (Tabelle 4-90)

Laryngeale HAE-Attacken während der Behandlungsphase

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte laryngeale HAE-Attacken während der Behandlungsphase aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH

Studienarm	N	monatliche Attackenrate ^{a,b} Mittelwert (SD)	Kalkulierte monatliche Attackenrate ^{a,c}	Rate Ratio (vs. C1-INH) (95 %-KI) p-Wert
		Behandlungs-Phase		
PATCH				
C1-INH	120	0,077 (0,279)	0,021	0,200 (0,044; 0,915) 0,038
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	0,014 (0,058)	0,004	
PATCH Sensitivitätsanalyse^d				
C1-INH	42	0,109 (0,322)	0,012	0,312 (0,047; 2,060) 0,227
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	0,014 (0,058)	0,004	
a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert. b: unaadjustiert, deskriptiv				

Studienarm	N	monatliche Attackenrate ^{a,b} Mittelwert (SD)	Kalkulierte monatliche Attackenrate ^{a,c}	Rate Ratio (vs. C1-INH) (95 %-KI) p-Wert
		Behandlungs-Phase		
c: Ergebnisse eines negativ-binomialen Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Mittelwerte als LS Mean. d: CHANGE-3 Patienten mit mind. 7 C1-INH-Dosierungen in den ersten 28 Tagen der Behandlungsphase Quelle: Studienbericht (PATCH) (11) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Laryngeale HAE-Attacken sind seltene Ereignisse, die auch sowohl in den einbezogenen HELP-Studien als auch in der CHANGE-3 Studie selten auftraten. Während der Behandlungsphase betrug die kalkulierte monatliche Rate laryngealer HAE-Attacken mit Akuttherapie im C1-INH-Arm 0,021 und im Lanadelumab-Arm 0,014. Unter Lanadelumab 300 mg q2w besteht demzufolge ein gegenüber C1-INH signifikant verringertes Risiko einer laryngealen HAE-Attacke ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,200 (0,044; 0,915) 0,038] (Tabelle 4-91).

Die Sensitivitätsanalyse unter alleinigem Einbezug der C1-INH-Patienten mit mindestens 7 Dosierungen in den ersten 28 Tagen der Behandlungsphase bestätigt die Effektstärke aus der Hauptanalyse und demzufolge die bessere Wirksamkeit der Lanadelumab-Prophylaxe in Bezug auf laryngeale HAE-Attacken, auch wenn aufgrund der geringeren Patientenzahl im C1-INH-Arm die statistische Signifikanz des Gruppenunterschieds verloren geht ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,312 (0,047; 2,060) 0,227] (Tabelle 4-91).

Prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020)

Bestätigte HAE-Attacken im intraindividuellen Vergleich der Vorher (C1-INH)-Nachher (Lanadelumab)-Behandlung

Tabelle 4-118: Ergebnisse für die Anzahl bestätigter HAE-Attacken im intraindividuellen Vergleich unter C1-INH-Vortherapie vs. Behandlungsphase aus nicht randomisierten vergleichenden Studien - Hahn et al., 2020

Studienarm	N	Monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)	Rate Ratio (vs. C1-INH) (95 %-KI) p-Wert ^a
Prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020)			
Anzahl bestätigter HAE-Attacken			
C1-INH	3	1,83 (0,50)	-

Studienarm	N	Monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)	Rate Ratio (vs. C1-INH) (95 %-KI) p-Wert ^a
Lanadelumab 300 mg q2wks	3	0,33 (0,33)	0,18 (0,079; 0,417) <0,001
Anzahl bestätigter moderater bis schwerer HAE-Attacken			
C1-INH	3	1,55 (0,42)	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	3	0	0 (n.b.) <0,001
a: Für multiples Testen adjustierter p-Wert. Quelle: Hahn et al., 2020 (29, 32, 33) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

In der prospektiven klinischen Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm verbesserte sich die monatliche Attackenrate von 1,83 unter C1-INH-Prophylaxe auf 0,33 unter Lanadelumab. Diese klinische Verbesserung hinsichtlich der HAE-Attacken ist statistisch signifikant und klinisch relevant: Die Patienten haben anstatt 1-2 Attacken pro Monat im Durchschnitt nur noch alle 3 Monate eine Attacke ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,18 (0,06; 0,54122) <0,001]) (Tabelle 4-92).

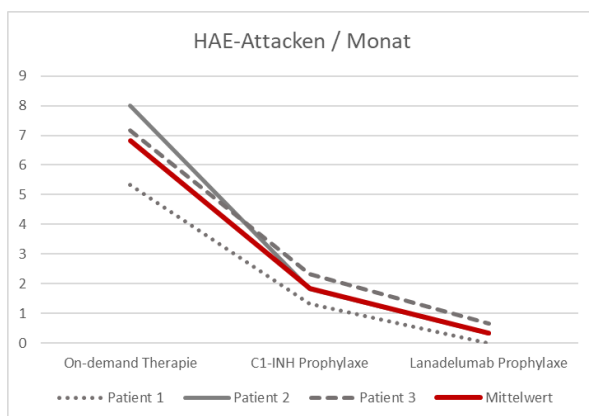


Abbildung 4-13: Monatliche Attackenrate im intraindividuellen Behandlungsverlauf unter On-demand-Therapie, C1-INH-Prophylaxe und Lanadelumab-Prophylaxe

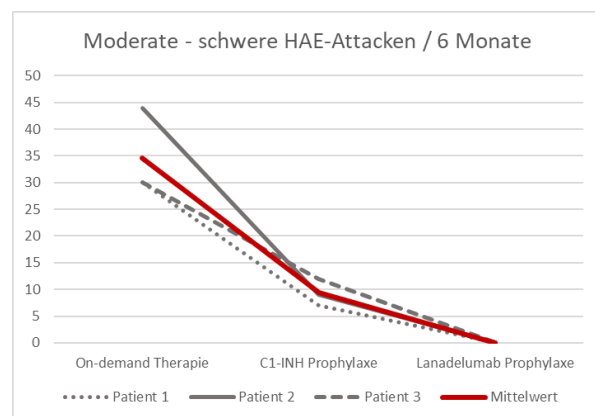


Abbildung 4-14: Monatliche Rate moderater und schwerer Attacken im intraindividuellen Behandlungsverlauf unter On-demand-Therapie, C1-INH-Prophylaxe und Lanadelumab-Prophylaxe

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Hahn et al, 2020 (29, 32, 33)

Die Tatsache, dass die moderat bis schwer ausgeprägten Attacken unter Lanadelumab-Therapie in dieser Stichprobe auf null reduziert werden konnten, gibt einen Anhaltspunkt darauf, dass

die HAE-Attacken unter Lanadelumab nicht nur in ihrer Häufigkeit signifikant reduziert werden, sondern auch in ihrer Schwere (Tabelle 4-92).

HELP post-hoc Vorher-Nachher-Vergleich

Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken im intraindividuellen Vergleich der Vorher (C1-INH)-Nachher (Lanadelumab)-Behandlung

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken während der Behandlungsphase mit Lanadelumab im intraindividuellen Vergleich zur C1-INH-Vorthherapie aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HELP post-hoc

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)			kalkulierte monatliche Attackenrate ^{ab} [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. C1-INH) (95 %-KI) p-Wert
		Letzte 12 Monate C1-INH	Letzte 3 Monate C1-INH	Behandlungs- Phase		
HELP: Patienten mit Vorthherapie Langzeitprophylaxe C1-INH +/- oral (N=66)						
Lanadelumab 300 mg q2wks	14	1,344 (1,071)	2,378 (2,835)			-12 Monate vs. d182: 0,257 (0,118; 0,559) <0,001
				0,432 (0,641)	0,313 (0,111) (0,156; 0,628)	-3 Monate vs. d182: 0,146 (0,068; 0,313) <0,001
Lanadelumab 300 mg q4wks	19	2,628 (2,381)	2,669 (2,408)			-12 Monate vs. d182: 0,234 (0,152; 0,360) <0,001
				0,636 (0,780)	0,591 (0,139) (0,372; 0,938)	-3 Monate vs. d182: 0,227 (0,157; 0,329) <0,001
a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert. b: Ergebnisse eines Poisson-Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean.						

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)			kalkulierte monatliche Attackenrate ^{a,b} [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. C1-INH) (95 %-KI) p-Wert
		Letzte 12 Monate C1-INH	Letzte 3 Monate C1-INH	Behandlungs- Phase		
Quelle: HELP <i>post-hoc</i> Auswertung (DX-2930-03) (68).						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

In der Auswertung der intraindividuellen Verlaufsanalyse der Teilnehmer der HELP-Studie mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe verbesserte sich die monatliche Attackenrate von 1,344 bzw. 2,378 HAE-Attacken pro Monat unter C1-INH (in den 12 bzw. 3 Monaten vor HELP-Eintritt) auf durchschnittlich 0,432 Prüfarzt-bestätigte Attacken pro Monat unter Lanadelumab 300 mg q2w und auf durchschnittlich 0,636 Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken pro Monat unter Lanadelumab 300 mg q4w. Für beide Lanadelumab-Regime ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil, sowohl bei Betrachtung der historischen Attackenraten unter C1-INH der letzten 12 Monate vor HELP-Einschluss als auch in Bezug auf die letzten 3 Monate unter C1-INH vor Studieneinschluss ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: 12 Monate Vorher C1-INH vs. d182 Lanadelumab 300 mg q2wks vs. C1-INH [0,257 (0,118; 0,559) <0,001]; 3 Monate Vorher C1-INH vs. d182 Lanadelumab 300 mg q2wks vs. C1-INH [0,146 (0,068; 0,313) <0,001]; 12 Monate Vorher C1-INH vs. d182 Lanadelumab 300 mg q4wks vs. C1-INH [0,234 (0,152; 0,360) <0,001]; 3 Monate Vorher C1-INH vs. d182 Lanadelumab 300 mg q2wks vs. C1-INH [0,227 (0,157; 0,329) <0,001]) (Tabelle 4-93).

***Patienten-berichtete HAE-Attacken im intraindividuellen Vergleich der Vorher (C1-INH)-
Nachher (Lanadelumab)-Behandlung***

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Patienten-berichtete HAE-Attacken während der Behandlungsphase mit Lanadelumab im intraindividuellen Vergleich zur C1-INH-Vortherapie aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – HELP *post-hoc*

Studienarm	N	monatliche Attackenrate Mittelwert (SD)			kalkulierte monatliche Attackenrate ^{a,b} [LS Mean] (95 %-KI)	Rate Ratio (vs. C1-INH) (95 %-KI) p-Wert
		Letzte 12 Monate C1-INH	Letzte 3 Monate C1-INH	Behandlungs- Phase		
HELP: Patienten mit Vortherapie Langzeitprophylaxe C1-INH +/- oral (N=66)						
Lanadelumab 300 mg q2wks	14	1,344 (1,071)	2,378 (2,835)			-12 Monate vs. d182: 0,266 (0,125; 0,565) <0,001
				0,443 (0,637)	0,323 (0,113) (0,163; 0,641)	-3 Monate vs. d182: 0,151 (0,072; 0,319) <0,001
Lanadelumab 300 mg q4wks	19	2,628 (2,381)	2,669 (2,408)			-12 Monate vs. d182: 0,241 (0,155; 0,374) <0,001
				0,652 (0,828)	0,607 (0,141) (0,385; 0,958)	-3 Monate vs. d182: 0,234 (0,161; 0,341) <0,001
a: Ein Monat ist als ein Zeitraum von 4 Wochen bzw. 28 Tagen definiert. b: Ergebnisse eines Poisson-Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdispersion zu berücksichtigen. Mittelwerte als LS Mean. Quelle: HELP Post-hoc Auswertung (68) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

In der Auswertung der intraindividuellen Verlaufsanalyse der Teilnehmer der HELP-Studie mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe verbesserte sich die monatliche Rate der HAE-Attacken von 1,344 bzw. 2,378 HAE-Attacken pro Monat (in den 12 bzw. 3 Monaten vor HELP-Eintritt) unter Lanadelumab 300 mg q2w auf durchschnittlich 0,443 Patienten-berichtete Attacken pro Monat und unter Lanadelumab 300 mg q4w auf durchschnittlich 0,652 Patienten-berichtete

HAE-Attacken pro Monat. Für beide Lanadelumab-Regime ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil, sowohl bei Betrachtung der historischen Attackenraten unter C1-INH der letzten 12 Monate vor HELP-Einschluss als auch in Bezug auf die letzten 3 Monate unter C1-INH vor Studieneinschluss ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: 12 Monate Vorher C1-INH vs. d182 Lanadelumab 300 mg q2wks vs. C1-INH [0,266 (0,125; 0,565), <0,001]; 3 Monate Vorher C1-INH vs. d182 Lanadelumab 300 mg q2wks vs. C1-INH [0,151 (0,072; 0,319), <0,001]; 12 Monate Vorher C1-INH vs. d182 Lanadelumab 300 mg q4wks vs. C1-INH [0,241 (0,155; 0,374) <0,001]; 3 Monate Vorher C1-INH vs. d182 Lanadelumab 300 mg q2wks vs. C1-INH [0,234 (0,161; 0,341) <0,001]) (Tabelle 4-94).

Eine Meta-Analyse ist vor dem Hintergrund der Heterogenität der vorliegenden vergleichenden Evidenz nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.2.2.2 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Reduktion von HAE-Attacken – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-121: Operationalisierung von Reduktion von HAE-Attacken

Studie	Operationalisierung
PATCH	<p>Der Endpunkt Reduktion von HAE-Attacken wurde in der HELP-Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen einer ≥ 50-prozentigen Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ab Baseline • Erreichen einer ≥ 90-prozentigen Reduktion der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken ab Baseline <p>Die Operationalisierung der HAE-Attacken wurde bereits in Tabelle 4-87 ausführlich beschrieben. Im Folgenden ist zusätzlich die Berechnung für die Reduktion der Attacken beschrieben.</p> <p>Reduktion der Attacken: Für die Berechnung der prozentualen Reduktion der Attacken wurden die Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken herangezogen und der Wert während der Behandlungsphase von den Attacken zu Baseline subtrahiert. Dividiert durch die Attacken zu Baseline und multipliziert mit 100 ergibt sich die prozentuale Reduktion. Patienten können in mehreren Gruppen ($\geq 50\%$, $\geq 90\%$ Reduktion der HAE-Attackenrate) auftauchen.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Dargestellt ist die Anzahl an Studienteilnehmern mit einer Reduktion ($\geq 50\%$ bzw. $\geq 90\%$) von HAE-Attacken und das OR im Vergleich zu C1-INH.</p>

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

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

Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte für Reduktion von HAE-Attacken – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
PATCH	unklar ^a	ja	ja	ja

^a Die betreffende Untersuchung schließt sowohl verblindete als auch unverblindete Datenerhebungen ein.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei der PATCH-Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte vergleichende Studie basierend auf den patientenindividuellen Studiendaten der klinischen Studien HELP und HELP-04 (für die Behandlung mit Lanadelumab) und CHANGE-3 (für die C1-INH-Intervention. Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns der Studien HELP-04 und CHANGE-3 besteht keine verblindete Endpunkterhebung in der PATCH-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstigen, die Verzerrung erhöhenden Aspekte, vor. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Reduktion von HAE-Attacken aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Reduktion von HAE-Attacken aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	Anzahl Studienteilnehmer mit Reduktion n (%)	OR (vs. C1-INH) 95 %-KI ^b	p-Wert ^c
PATCH				
≥ 50 %-Reduktion im Vergleich zur Run-in Periode^a				
C1-INH	120	108 (90,0)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	101 (91,0)	8,601 (0,297; 249,278)	0,210
≥ 90 %-Reduktion im Vergleich zur Run-in Periode^a				
C1-INH	120	73 (60,8)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	74 (66,7)	7,188 (0,919; 56,239)	0,060
PATCH Sensitivitätsanalyse^d				
≥ 50 %-Reduktion im Vergleich zur Run-in Periode^a				
C1-INH	42	36 (85,7)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	101 (91,0)	n.b. ^d	n.b. ^d

Studienarm	N	Anzahl Studienteilnehmer mit Reduktion n (%)	OR (vs. C1-INH) 95 %-KI ^b	p-Wert ^c
≥ 90 %-Reduktion im Vergleich zur Run-in Periode^a				
C1-INH	42	22 (52,4)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	74 (66,7)	622,33 (8,88; 43.572,95)	0,003
<p>a: Für die Berechnung der prozentualen Reduktion der Attacken wurden die Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken herangezogen und der Wert während der Behandlungsphase von den Attacken zu Baseline subtrahiert. Dividiert durch die Attacken zu Baseline und multipliziert mit 100 ergibt sich die prozentuale Reduktion.</p> <p>b: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR zu ermöglichen.</p> <p>c: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet.</p> <p>d: Fehlende Angaben aufgrund Non-Konvergenz.</p> <p>Quelle: Studienbericht PATCH (11)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

In der Hauptanalyse der PATCH-Studie wurde die Reduktion der HAE-Attacken um $\geq 50\%$ in beiden Interventionsgruppen bei etwa gleichen Anteilen der eingeschlossenen Patienten erreicht ([Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [8,601 (0,297; 249,278) 0,210]. Eine Reduktion der HAE-Attacken um $\geq 90\%$ wurde unter Lanadelumab 300 mg q2w numerisch häufiger erlangt (66,7% vs. 60,8%), wobei der Gruppenunterschied die Signifikanzschwelle mit einem p-Wert von 0,060 knapp verfehlt ([Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [7,188 (0,919; 56,239) 0,060] (Tabelle 4-97).

In der Sensitivitätsanalyse unter Einbezug nur der C1-INH-Patienten mit mindestens 7 Dosierungen in den ersten 28 Tagen der Behandlungsphase erreichen im Interventionsarm C1-INH 85,7% der Patienten eine Reduktion der HAE-Attacken um $\geq 50\%$ und 52,4% eine Reduktion um $\geq 90\%$, und somit etwas geringere Anteile als in der Hauptanalyse. Für die Anteile Patienten mit Reduktion um $\geq 90\%$ erreicht der Gruppenunterschied in dieser Sensitivitätsanalyse statistische Signifikanz ([Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [622,33 (8,88; 43.572,95) 0,003] (Tabelle 4-97).

Eine Meta-Analyse ist vor dem Hintergrund der Heterogenität der vorliegenden vergleichenden Evidenz nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.2.2.2 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.3 HAE-Attackenfreiheit – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung von HAE-Attackenfreiheit

Studie	Operationalisierung
PATCH	<p>Der Endpunkt HAE-Attacken wurde in der HELP-Studie operationalisiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke während der Behandlungsphase <p>Die Operationalisierung der HAE-Attacken wurde bereits in Tabelle 4-23 Tabelle 4-87 ausführlich beschrieben. Nachfolgend wird zusätzlich die Operationalisierung der HAE-Attackenfreiheit beschrieben.</p> <p>Attackenfreiheit: Für die Berechnung der HAE-Attackenfreiheit wurde der Anteil an Patienten, die im Behandlungszeitraum von Tag 0 bis Tag 182 keine Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke erlebten, herangezogen. Patienten, die keine Attacke bis Tag 182 haben, gelten als attackenfrei.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Dargestellt werden die Anzahl an Patienten ohne Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke bis Tag 182 und das OR im Vergleich zu C1-INH.</p>

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

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

Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für HAE-Attackenfreiheit – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
PATCH	unklar ^a	ja	ja	ja

^a Die betreffende Untersuchung schließt sowohl verblindete als auch unverblindete Datenerhebungen ein.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei der PATCH-Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte vergleichende Studie basierend auf den patientenindividuellen Studiendaten der klinischen Studien HELP und HELP-04 (für die Behandlung mit Lanadelumab) und CHANGE-3 (für die C1-INH-

Intervention). Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns der Studien HELP-04 und CHANGE-3 besteht keine verblindete Endpunkterhebung in der PATCH-Studie. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstigen, die Verzerrung erhöhenden Aspekte, vor. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt HAE-Attackenfreiheit aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für HAE-Attackenfreiheit aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienarm	N	Anzahl Studienteilnehmer ohne Attacke n (%)	OR (vs. C1-INH) 95 %-KI ^b	p-Wert ^c
PATCH				
C1-INH	120	49 (40,8)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	56 (50,5)	5,351 (0,702; 40,789)	0,106
PATCH Sensitivitätsanalyse^d				
C1-INH	42	11 (26,2)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	56 (50,5)	237,15 (3,67; 15.339,56)	0,010
a: Teilnehmer, die die Studie abgebrochen haben sind für diesen Zeitpunkt als Non-Responder berücksichtigt. b: Für Daten mit dem Wert Null wurde 0,5 eingesetzt, um eine Berechnung des OR und des RR zu ermöglichen. c: Der p-Wert wurde mit dem exakten Test nach Fisher berechnet. Quelle: Studienbericht PATCH(11) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

In der PATCH-Studie waren 50,5% der Patienten im Lanadelumab-Arm und 40,8% der Patienten im C1-INH-Arm während der Behandlungsperiode von 182 Tagen attackenfrei ([Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [5,351 (0,702; 40,789) 0,106]. Der Behandlungseffekt der Lanadelumab-Therapie, mit dem jeder zweite Patient über einen Zeitraum von einem halben Jahr attackenfrei bleibt, erreicht jedoch in der Hauptanalyse der PATCH-Studie keine statistische Signifikanz gegenüber C1-INH (Tabelle 4-100).

Die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der C1-INH-Patienten mit mindestens 7 Dosierungen in den ersten 28 Tagen der Behandlungsphase ergab einen Anteil attackenfreier C1-INH-Patienten von 26,2%, gegenüber welchen der Gruppenunterschied zugunsten des Lanadelumab-Arms (50,5%) statistische Signifikanz erreicht ([Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [237,15 (3,67; 15.339,56) 0,010] (Tabelle 4-100).

Eine Meta-Analyse ist vor dem Hintergrund der Heterogenität der vorliegenden vergleichenden Evidenz nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.2.2.2 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Nutzendimension Morbidität: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Die nachfolgende Tabelle 4-101 Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Wirksamkeit von Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH in Bezug auf die HAE-Attackenbezogenen Endpunkte in der Nutzendimension Morbidität. Vor dem Hintergrund des im ersten bewertungsverfahren beschlossenen beträchtlichen Zusatznutzens von Lanadelumab im Vergleich zum Vergleichsarm in der HELP-Studie (Placebo, siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.2 des vorliegenden Dossiers) umfasst die Tabelle 4-101 ebenfalls eine Gegenüberstellung mit den gegenüber Placebo resultierten Ergebnissen in der Nutzendimension Morbidität (Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Tabelle 4-127: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Nutzendimension Morbidität

Endpunkt		PATCH	PATCH Sensitivitätsanalyse	Hahn et al, 2020	HELP (DX-2903-03) ^a <i>post-hoc Analyse</i>		HELP (DX-2903-03)		
Vergleich	Effektmaß	Lanadelumab vs. C1-INH						Lanadelumab vs. Placebo	
Lanadelumab Dosierung		Lanadelumab 300 mg q2wks		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
Morbidität: Anzahl HAE-Attacken									
Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken	Rate Ratio (95 %-KI)	0,486 (0,253; 0,932)	0,281 (0,113; 0,699)	0,18 (0,079; 0,417)	12 Mon. C1- INH: 0,257 (0,118; 0,559) <0,001	12 Mon. C1- INH: 0,234 (0,152; 0,360) <0,001	0,131 (0,072; 0,238) <0,001	0,267 (0,176; 0,405) <0,001	
	p-Wert	0,030	0,006	<0,001	3 Mon. C1-INH: 0,146 (0,068; 0,313) <0,001	3 Mon. C1- INH: 0,227 (0,157; 0,329) <0,001			
Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern	Rate Ratio (95 %-KI)	0,366 (0,185; 0,727)	0,204 (0,078; 0,531)	-	-	-	0,127 (0,065; 0,248) <0,001	0,258 (0,163; 0,410) <0,001	
Moderate bis schwere Prüfarzt- bestätigte HAE- Attacken	Rate Ratio (95 %-KI)	-	-	0 (n.b.) <0,001	-	-	0,166 (0,084; 0,329) <0,001	0,267 (0,157; 0,455) <0,001	
Prüfarzt-bestätigte laryngeale HAE- Attacken	Rate Ratio (95 %-KI)	0,200 (0,044; 0,915)	0,312 (0,047; 2,060)	-	-	-	0,405 (0,072; 2,269)	0,184 (0,019; 1,834)	
	p-Wert	0,038	0,227				0,304	0,149	

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

Endpunkt		PATCH	PATCH Sensitivitätsanalyse	Hahn et al, 2020	HELP (DX-2903-03) ^a <i>post-hoc Analyse</i>		HELP (DX-2903-03)		
Vergleich	Effektmaß	Lanadelumab vs. C1-INH						Lanadelumab vs. Placebo	
Lanadelumab Dosierung		Lanadelumab 300 mg q2wks		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
Patientenberichtete HAE-Attacken	Rate Ratio (95 %-KI)	-	-	-	12 Monate C1- INH: 0,266 (0,125; 0,565) <0,001	12 Monate C1-INH: 0,241 (0,155; 0,374) <0,001	0,133 (0,073; 0,240) <0,001	0,270 (0,179; 0,408) <0,001	
	p-Wert				3 Monate C1- INH: 0,151 (0,072; 0,319) <0,001	3 Monate C1- INH: 0,234 (0,161; 0,341) <0,001			
Morbidität: Reduktion von HAE-Attacken									
≥ 50 % Reduktion der HAE-Attacken	OR (95 %-KI) p-Wert	8,601 (0,297; 249,278) 0,210	n.b. ^a	-	-	-	116,11 (6,578; 2049,7) <0,001	124,56 (7,068; 2195,1) <0,001	
≥ 90 % Reduktion der HAE-Attacken	OR (95 %-KI) p-Wert	7,188 (0,919; 56,239) 0,060	622,33 (8,88; 43.572,95) 0,003	-	-	-	39,000 (7,635; 119,21) <0,001	24,000 (4,853; 118,68) <0,001	

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

Endpunkt		PATCH	PATCH Sensitivitätsanalyse	Hahn et al, 2020	HELP (DX-2903-03) ^a <i>post-hoc Analyse</i>		HELP (DX-2903-03)		
Vergleich	Effektmaß	Lanadelumab vs. C1-INH						Lanadelumab vs. Placebo	
Lanadelumab Dosierung		Lanadelumab 300 mg q2wks		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
Morbidität: HAE-Attackenfreiheit (Patienten ohne HAE-Attacken in der Behandlungsphase)									
Prüfarzt-bestätigte HAE- Attackenfreiheit	OR (95 %-KI) p-Wert	5,351 (0,702; 40,789) 0,106	237,15 (3,67; 15.339,56) 0,010	-	-	-	32,000 (3,824; 267,81) <0,001	18,000 (2,129; 152,16) 0,001	
<p>^a Im Rahmen der <i>post-hoc</i> Auswertung der HELP-Studie wurden für alle Analysen die dokumentierten historischen HAE-Attackenraten aus dem Zeitraum 12 bzw. 3 Monate vor Studieneinschluss herangezogen, unabhängig da von, ob diese durch einen Prüfarzt bestätigt oder auf Basis der Patiententagebücher erhoben wurden. Die Endpunkt-Bezeichnung Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken bzw. Patienten-berichtete HAE-Attacken bezieht sich auf die unter Lanadelumab-Behandlung erfolgte Endpunkterhebung im Rahmen des doppelt verblindeten randomisierten Zulassungsstudie HELP.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>									

4.3.2.2.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit AE-QoL– nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit AE-QoL

Studie	Operationalisierung
Hahnet a.l., 2020	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem standardisierten Instrument „Angioedema Quality of Life“ (AE-QoL) als Prozentwert (0-100%) beurteilt, der bereits in Tabelle 4-43 detailliert beschrieben wurde. Höhere Prozentwerte weisen auf einen negativen Einfluss der Erkrankung hin, während der Wert 0% den Zustand perfekten Wohlbefindens beschreibt.</p> <p>Der AE-QoL umfasst die Einzeldomänen Funktion, Fatigue / Stimmung, Angst / Scham sowie Ernährung. Es wurden sowohl die Einzeldomänen als auch der Gesamtscore ausgewertet.</p> <p>Der Fragebogen wurde von den teilnehmenden Patienten sowohl vor Beginn als auch sechs Monate nach durchgehender Lanadelumab Therapie ausgefüllt. Da in diesem HAE-Zentrum die gesundheitsbezogene Lebensqualität der HAE-Patienten regelhaft in definierten Intervallen und vor jedem Therapiewechsel mit dem AE-QoL erhoben wird, liegen Werte auch für frühere Therapiezeiträume vor, in denen Patienten vor einer vorherigen C1-INH-Prophylaxe mit Bedarfsmedikation therapiert worden waren.</p> <p>Die berichteten Werte beziehen sich stets auf einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten mit der jeweiligen Intervention.</p> <p>Ergebnisdarstellung: Es werden die erhobenen Daten für N=3 Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe dargestellt, als Teilpopulation der N=12 eingeschlossenen Studienteilnehmer.</p> <p>Die Mittelwerte des AE-QoL (Gesamtscore und Einzeldomänen) vor Umstellung von C1-INH-Prophylaxe auf Lanadelumab 300 mg q2w sowie nach 6-monatiger Behandlung mit Lanadelumab 300 mg q2w werden dargestellt und die Mittelwertdifferenz mittels Cohen's d ausgewertet.</p>

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

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

Tabelle 4-129: Verzerrungsaspekte für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit AE-QoL – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Hahn et al., 2020	nein	nein	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Es handelt sich um eine prospektive klinische Beobachtungsstudie, die den Einfluss von Lanadelumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten untersucht. Die Endpunkterhebung erfolgt nicht verblindet. Der Auswertung liegt die Subgruppe der N=3 eingeschlossenen Patienten zugrunde, die vor Einstellung auf Lanadelumab eine Langzeitprophylaxe mit C1-INH erhalten hatten (entspricht 25% der Studienpopulation). Aufgrund der etablierten routinemäßigen Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem Instrument AE-QoL an dem durchführenden HAE-Zentrum des Universitätsklinikums Ulm ist kein Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige zusätzlich verzerrende Faktoren gegeben.

Aufgrund der unverblindeten Studiendurchführung ist für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit AE-QoL von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit AE-QoL aus nicht randomisierten vergleichenden Studien - Hahn et al., 2020

Studienarm	n/N (%)	Behandlungsperiode Mittelwert (SD)	Cohen's d [95 %-KI]
AE-QoL Gesamt			
C1-INH	3/3 (100)	44,12 (15,57)	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	3/3 (100)	21,09 (10,42)	2,67 (0,47; 4,87)
AE-QoL Funktion			
C1-INH	3/3 (100)	35,42 (14,43)	

Studienarm	n/N (%)	Behandlungsperiode Mittelwert (SD)	Cohen's d [95 %-KI]
Lanadelumab 300 mg q2wks	3/3 (100)	17,77 (16,55)	4,58 (1,53; 7,62)
AE-QoL Fatigue/Stimmung			
C1-INH	3/3 (100)	46,67 (7,64)	
Lanadelumab 300 mg q2wks	3/3 (100)	28,33 (17,56)	1,76 (-0,21; 3,65)
AE-QoL Angst/Scham			
C1-INH	3/3 (100)	48,61 (23,69)	
Lanadelumab 300 mg q2wks	3/3 (100)	20,85 (14,42)	1,65 (-0,20; 3,50)
AE-QoL Ernährung			
C1-INH	3/3 (100)	41,67 (38,19)	
Lanadelumab 300 mg q2wks	3/3 (100)	8,33 (14,43)	1,15 (-0,57; 2,88)
a: Berechnung von Cohen's d erfolgte für verbundene Stichproben			
Quelle: Hahn et al, 2020 (29, 32, 33)			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Unter C1-INH-Prophylaxe betrug der AE-QoL Gesamtscore 44,1% und dieser verbesserte sich bis sechs Monate nach Umstellung auf Lanadelumab 300 mg q2w auf 21,1%. Somit geht die Umstellung von C1-INH-Prophylaxe auf Lanadelumab mit einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (Cohen's d [95% KI]: 2,67 [0,47; 4,87]) (Tabelle 4-104).

Hinsichtlich der AE-QoL Einzelscores zeigt die Einzeldomäne Funktion eine statistisch signifikante Verbesserung unter Lanadelumab (35,4% vs. 17,8%), deren Effektstärke ein klinisch relevantes Ausmaß erlangt (Cohen's d [95% KI]: 4,58 [1,53; 7,62]). Die anderen AE-QoL Einzelscores zeigen konsistent numerische Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität infolge der Umstellung auf Lanadelumab 300 mg q2w, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichen.

Eine Meta-Analyse ist vor dem Hintergrund der Heterogenität der vorliegenden vergleichenden Evidenz nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.2.2.2 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Die nachfolgende Tabelle 4-105 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Wirksamkeit von Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH in Bezug auf die HAE-bezogene Lebensqualität, gemessen anhand des „Angioedema Quality of Life“ (AE-QoL). Vor dem Hintergrund des im ersten Bewertungsverfahren beschlossenen beträchtlichen Zusatznutzens von Lanadelumab im Vergleich zum Vergleichsarm in der HELP-Studie (Placebo, siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.3 des vorliegenden Dossiers) umfasst die Tabelle 4-105 ebenfalls eine Gegenüberstellung mit den gegenüber Placebo resultierten Ergebnissen in der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Abschnitt 4.3.1.3.3).

Tabelle 4-131: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Effektmaß	Hahn et al., 2020	HELP (DX-2903-03)	
Vergleich		Lanadelumab vs. C1-INH	Lanadelumab vs. Placebo	
Lanadelumab Dosierung		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: „Angioedema Quality of Life“ (AE-QoL)				
AE-QoL Gesamt	Cohen's d (95 %-KI)	2,67 (0,47; 4,87)		
	Hedges'g (95 %-KI)		-0,88 (-1,39; -0,37)	-0,67 (-1,16; -0,18)
AE-QoL Funktion	Cohen's d (95 %-KI)	4,58 (1,53; 7,62)		
	Hedges'g (95 %-KI)		-1,34 (-1,87; -0,80)	-0,82 (-1,32; -0,33)
AE-QoL Fatigue/Stimmung	Cohen's d (95 %-KI)	1,76 (-0,21; 3,65)		
	Hedges'g (95 %-KI)		-0,60 (-1,10; -0,10)	-0,51 (-1,00; -0,03)
AE-QoL Angst/Scham	Cohen's d (95 %-KI)	1,65 (-0,20; 3,50)		
	Hedges'g (95 %-KI)		-0,36 (-0,85; 0,13)	-0,30 (-0,78; 0,18)
AE-QoL Ernährung	Cohen's d (95 %-KI)	1,15 (-0,57; 2,88)		
	Hedges'g (95 %-KI)		-0,82 (-1,33; -0,32)	-0,61 (-1,10; -0,12)
a: Berechnung von Cohen's d erfolgte für verbundene Stichproben Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

4.3.2.2.3.5 Unerwünschte Ereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-132: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
PATCH	<p>Die Erfassung von Unerwünschte Ereignisse (UE) erfolgte in der HELP-Studie, der HELP-04-Studie und in der CHANGE-3-Studie übereinstimmend anhand folgender Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • SUE • UE, die zum Abbruch führen <p>UE sind alle Ereignisse, die mit Beginn der Therapie oder nach Therapiebeginn eintreten oder solche, die schon vor der Therapie eingesetzt haben, sich unter der Therapie jedoch verschlechtern.</p> <p>SUE sind Ereignisse, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder sich in einer angeborenen Fehlbildung (kongenitale Anomalie) bzw. einem Geburtsfehler äußern.</p> <p>Bei der Darstellung der Nebenwirkungen wurde die Gesamtrate aller oben aufgeführten UE sowie die UE klassifiziert nach SOC und PT dargestellt. Bei der Detaillardarstellung jeglicher UE wurden ausschließlich die häufigsten ($\geq 10\%$ der Patienten und $\geq 1\%$ in jedem Behandlungsarm) UE dargestellt.</p> <p>Die UE wurden zu jedem Untersuchungstermin vom Prüfarzt dokumentiert. Die Klassifizierung von UE erfolgte gemäß MedDRA (CHANGE-3: Version 9.0; HELP und HELP-04: Version 20.0) klassifizierten PT. Zusätzlich wurde die Dauer des Auftretens, die Häufigkeit, der Ausgang, der Schweregrad und die Abhängigkeit des UE vom Studienmedikament festgehalten. Es wurde außerdem vermerkt, ob es sich um ein SUE handelt, welche therapeutischen Maßnahmen ergriffen wurden sowie der Ausgang der Maßnahmen.</p> <p>In der CHANGE-3 Studie waren die Prüfarzte und das Studienpersonal unterwiesen, HAE-Attacken nicht als UE zu dokumentieren. In der HELP- und in der HELP-OLE-Studie wurden HAE-Attacken während dem gesamten Beobachtungszeitraum auch als UE aufgenommen. Es wurden jedoch separate Analysen durchgeführt, bei denen HAE-Attacken nicht als Nebenwirkungen gezählt werden, weshalb eine Verzerrung durch die Erfassung von HAE-Symptomen als Nebenwirkungen ausgeschlossen ist.</p> <p>Ergebnisdarstellung: In der Auswertung wird die Anzahl der Patienten mit UE bzw. SUE beschrieben, wobei HAE-Attacken-bezogene Ereignisse nicht als UE einbezogen wurden. Es ist das HR im Vergleich zu C1-INH dargestellt.</p>

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

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

Tabelle 4-133: Verzerrungsaspekte für Unerwünschte Ereignisse – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
PATCH	unklar ^a	ja	ja	ja
^a Die betreffende Untersuchung schließt sowohl verblindete als auch unverblindete Datenerhebungen ein.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei der PATCH-Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte sondern für Confounder adjustierte vergleichende Studie basierend auf den patientenindividuellen Studiendaten der klinischen Studien HELP und HELP-OLE (für die Behandlung mit Lanadelumab) und CHANGE-3 (für C1-INH). Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns der Studien HELP-OLE und CHANGE-3 besteht keine durchgehend verblindete Endpunkterhebung in der PATCH-Studie. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstigen, die Verzerrung erhöhenden Aspekte, vor. Vor dem Hintergrund der regulatorischen Anforderung an die Durchführung klinischer Studien, jegliche unbeabsichtigte Ereignisse als UE zu dokumentieren, kann von einer konservativen und somit vollständigen Erfassung aller Verdachtsfälle ausgegangen werden. Aufgrund der fehlenden Verblindung in zwei der drei einbezogenen klinischen Studien (HELP-OLE und CHANGE-3) wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen jedoch als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Übersicht der Unerwünschten Ereignisse

Tabelle 4-134: Übersicht über unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und UE, die zum Studienabbruch führten, aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ausgenommen HAE-Attackenbezogene Ereignisse) - PATCH

Studienarm	N	n (%)	HR (vs. C1-INH) 95 %-KI ^a	p-Wert
PATCH				
Patienten mit ≥1 UE				
C1-INH	120	83 (69,2)		-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	101 (91,0)	2,059 (1,534; 2,763)	< 0,001
Patienten mit ≥1 SUE				
C1-INH	120	14 (11,7)		-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	3 (2,7)	0,212 (0,061; 0,739)	0,015
Patienten mit ≥1 UE, das zum Studienabbruch führte^c				
C1-INH	120	0 (0,0)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	5 (4,5)	n.b.	n.b.
<p>a: Berechnung mittels Cox proportional hazards Regressionsmodells</p> <p>b: Da dieser Parameter nicht mit den patientenindividuellen Studiendaten abbildbar war, wurden für die deskriptive Darstellung dieses Sicherheitsendpunktes die Angaben in den zugrundeliegenden Studienberichten herangezogen. (Ref. HELP siehe Tabelle 4-51 des vorliegenden Dossiers, Studienbericht HELP-OLE, CHANGE-3 CSR) (7, 81)</p> <p>Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.</p> <p>Quelle: Studienbericht PATCH (11)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Tabelle 4-108 gibt eine Übersicht über die dokumentierten UE während der Behandlungsphase. Unter C1-INH hatten 69,2% der Patienten mindestens ein UE während der Behandlungsphase von 182 Tagen, während dies in der Behandlungsgruppe Lanadelumab 300 mg q2w bei 91,0% der Patienten der Fall war. Für die Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen ergab sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu C1-INH ([HR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [2,059 (1,534; 2,763) <0,001] (Tabelle 4-108).

Insgesamt traten SUE bei 14 Patienten unter C1-INH und bei 3 Patienten unter Lanadelumab 300 mg q2w auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten Lanadelumab ([HR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,212 (0,061; 0,739) 0,015]) (Tabelle 4-108).

UE, die zum Abbruch der Therapie führten, traten unter C1-INH in der CHANGE-3-Studie bei keinem Patienten auf. Auf Seiten des Behandlungsarms Lanadelumab 300 mg q2wks wurden fünf Patienten, die die HELP-OLE-Studie aufgrund eines UE abbrachen, in die PATCH-Studie einbezogen (Tabelle 4-108). Sowohl in der zugrundeliegenden CHANGE-3-Studie als auch in der HELP-OLE-Studie war der weit überwiegende Grund für einen Studienabbruch der Wechsel auf kommerziell verfügbare Medikation mit dem Wirkstoff Lanadelumab (Takhzyro®).

Die Übersicht der Unerwünschten Ereignisse aus der PATCH-Studie bestätigt das bekannte Sicherheitsprofil von Lanadelumab, wie es auch bereits Grundlage des ersten Bewertungsverfahrens war, als der Vergleich der Sicherheit nicht gegenüber C1-INH sondern gegenüber dem Vergleichsarm der HELP-Studie, Placebo, geführt wurde (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.4 des vorliegenden Dossiers). In der initialen Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lanadelumab war kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Patienten mit UE festgestellt worden (13, 14).

Detalldarstellung der UE nach SOC und PT

Im Folgenden werden die UE nach SOC und PT dargestellt, die bei ≥ 10 % aller Patienten oder bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten je Arm dokumentiert wurden, wobei HAE-Attacken nicht als UE einbezogen werden.

Tabelle 4-135: Detaildarstellung der häufigsten UE nach SOC und PT aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH

Studienarm	N	UE n (%)	HR (vs. C1-INH) 95 %-KI ^a	p-Wert
PATCH				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)				
C1-INH	120	34 (28,3)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	30 (27,0)	0,912 (0,558; 1,491)	0,714
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)				
C1-INH	120	21 (17,5)		-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	65 (58,6)	4,484 (2,734; 7,353)	< 0,001
Schmerzen an der Injektionsstelle (PT)				
C1-INH	120	0		
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	53 (47,7)	92,416 (9,692; 881,204)	< 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)				
C1-INH	120	55 (45,8)	-	-

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

Studienarm	N	UE n (%)	HR (vs. C1-INH) 95 %-KI ^a	p-Wert
PATCH				
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	67 (60,4)	1,369 (0,958; 1,955)	0,085
Infektion der oberen Atemwege (PT)				
C1-INH	120	15 (12,5)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	15 (13,5)	0,992 (0,484; 2,029)	0,982
Virale Infektion der oberen Atemwege (PT)				
C1-INH	120	2 (1,7)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	27 (24,3)	15,650 (3,721; 65,812)	<0,001
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)				
C1-INH	120	13 (10,8)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	19 (17,1)	1,540 (0,760; 3,118)	0,231
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)				
C1-INH	120	16 (13,3)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	23 (20,7)	1,542 (0,814; 2,920)	0,184
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)				
C1-INH	120	24 (20,0)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	31 (27,9)	1,437 (0,843; 2,449)	0,182
Kopfschmerzen (PT)				
C1-INH	120	15 (12,5)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	24 (21,6)	1,767 (0,927; 3,369)	0,084
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)				
C1-INH	120	24 (20,0)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	16 (14,4)	0,656 (0,348; 1,236)	0,192
<p>a: Berechnung mittels Cox proportional hazards Regressionsmodells</p> <p>b: Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population.</p> <p>Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 9.0 bzw. 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt.</p> <p>Als häufiges UE werden solche Ereignisse gewertet, die bei ≥ 10 % aller Patienten ODER bei ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % der Patienten je Arm dokumentiert waren.</p> <p>Quelle: Studienbericht PATCH (11)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Die häufigsten UE unter Lanadelumab traten in den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) sowie Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) auf.

UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden unter Lanadelumab bei 67 Patienten (60,4%) und unter C1-INH bei 55 Patienten (45,8%) dokumentiert (HR [95%-KI] p-Wert: 1,369 [0,958; 1,955] 0,085). Virale Infektionen der oberen Atemwege (PT) wurden unter Lanadelumab 300 mg q2w bei 27 Patienten (24,3%) und unter C1-INH bei 2 Patienten (1,7%) dokumentiert. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (HR [95%-KI] p-Wert: 15,650 (3,721; 65,812) <0,001) (Tabelle 4-109).

UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort wurden unter Lanadelumab bei 65 Patienten (58,6%) und unter C1-INH bei 21 Patienten (17,5%) dokumentiert (HR [95%-KI] p-Wert: 4,484 [2,734; 7,353] <0,001). Das Ergebnis wurde durch die dokumentierten Schmerzen an der Injektionsstelle (PT) wesentlich bestimmt: Diese wurden in der PATCH Interventionsgruppe Lanadelumab bei 53 Patienten (47,7%) dokumentiert, jedoch bei keinem einzigen Patienten in der C1-INH-Behandlungsgruppe. Diese Diskrepanz ist vor dem Hintergrund der intravenösen C1-INH-Applikation kaum nachvollziehbar und wird daher hinsichtlich der adäquaten Studiendokumentation in der CHANGE-3 Studie kritisch bewertet. Diese Diskrepanz führt nicht nur hinsichtlich des PT Schmerzen an der Injektionsstelle zu einem statistisch signifikanten Gruppenunterschied (HR [95%-KI] p-Wert: 92,416 [9,692; 881,204] <0,001), sondern wirkt sich negativ auf die gesamte SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus (HR [95%-KI] p-Wert: 4,484 [2,734; 7,353] <0,001) (Tabelle 4-109).

Die dokumentierten unerwünschten Ereignisse waren nach Einschätzung des Prüfarztes weit überwiegend von geringer bis moderater Ausprägung. UE, die vom Prüfarzt als schwer eingestuft wurden, traten unter Lanadelumab bei 13 Patienten auf (11,7%) und unter C1-INH bei 27 (22,5%) (11).

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

Detaildarstellung SUE nach SOC und PT

Im Folgenden werden die SUE nach SOC und PT deskriptiv dargestellt. Die für Lanadelumab als UE dokumentierten HAE-Attacken wurden nicht in die SUE-Auswertung einbezogen; für C1-INH bestand die Anweisung an das Studienpersonal, HAE-Attacken nicht als UE/SUE zu dokumentieren.

Tabelle 4-136: Deskriptive Darstellung SUE nach SOC und PT aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH

PATCH N (%)	Lanadelumab 300 mg q2wks N=111	C1-INH N=120
	n (%)	n (%)
Patienten mit ≥ 1 SUE	3 (2,7)	14 (11,7)
Herzerkrankungen (SOC) Myokardinfarkt (PT)	0 (0)	1 (0,8)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen (SOC) Kongenitale Anomalie (PT) Hereditäres Angioödem (PT)	0 (0)	8 (6,7) 1 (0,8) 7 (5,8)
Gastrointestinale Störungen (SOC) Oberbauchbeschwerden (PT) Analfissur (PT) Pankreatitis (PT)	1 (0,9) 0 (0) 1 (0,9) 0 (0)	3 (2,5) 2 (1,7) 0 1 (0,8)
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) Cholelithiasis (PT)	0 (0)	1 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) ... Infektion an der Katheterisierungsstelle (PT) Cellulitis (PT) ... Endokarditis (PT) ... Streptokokken-Pharyngitis (PT) ... Urosepsis (PT)	1 (0,9) 1 (0,9) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	3 (2,5) 0 (0) 1 (0,8) 1 (0,8) 1 (0,8) 1 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) ... Entzündung an der Inzisionsstelle (PT) ... Wund Dehiszenz (PT)	1 (0,9) 1 (0,9) 1 (0,9)	0 (0) 0 (0) 0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) ... Fibrosarkom (PT) ... Malignes Leberkarzinom, nicht resezierbar (PT)	1 (0,9) 1 (0,9) 0 (0)	1 (0,8) 0 (0) 1 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ... Schlaganfall	0 (0)	1 (0,8)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen (SOC) ... Präeklampsie	0 (0)	1 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) ... Dyspnoe (PT)	0 (0)	2 (1,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) ... Akute febrile neutrophile Dermatose (PT)	0 (0)	1 (0,8)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Auffällig ist die Dokumentation des SUE Hereditäres Angioödem bei sieben Patienten unter C1-INH (5,8%), vor dem Hintergrund der Protokollanforderung an das Studienpersonal, HAE-Attacken nicht als UE zu dokumentieren (Tabelle 4-110).

Generell war das Auftreten von SUE in den Interventionsarmem sehr selten. Hinsichtlich der Gesamtrate SUE lag ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten Lanadelumab vor ([HR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,212 (0,061; 0,739) 0,015]) (Tabelle 4-108).

Detalldarstellung UE, die zum Studienabbruch führen, nach SOC und PT

Aufgrund der unterschiedlichen Markierung von UE in den Studiendatenbanken der in die PATCH-Studie einbezogenen klinischen Studien CHANGE-3, HELP und HELP-OLE war eine programmierte Auswertung der UE, die zum Studienabbruch führten, nicht möglich. Eine statistische Auswertung der UE, die zum Studienabbruch führen, ist folglich für die PATCH-Studie nicht möglich. Daher wird im Folgenden eine deskriptive Darstellung anhand der Studienberichte vorgenommen. Diese bezieht sich auf die jeweiligen Populationen der zugrundeliegenden Studien und nicht auf die Auswertungspopulationen der PATCH-Studie.

So brach kein Patient die C1-INH-Studie CHANGE-3 aufgrund eines UE ab, laut Abschnitt „Subject Disposition“ des Studienberichts, jedoch verließen zwei Teilnehmer die Studie aufgrund von Tod bzw. „aufgrund der Einschätzung des Prüfarztes, dass dies im besten Interesse des Patienten sei“ (11).

Auch für die Teilnehmer der HELP-Studie, die auf eine Behandlung mit Lanadelumab 300 mg q2w randomisiert worden sind, weist der Abschnitt „Subject Disposition“ des Studienberichts keinen Abbruch aufgrund eines UE aus, auch wenn ein Patient die Studie aufgrund einer als SUE eingestuften laryngealen HAE-Attacke verließ (11).

In der Lanadelumab-Studie HELP-OLE brachen über die gesamte Studiendauer von 2,5 Jahren fünf der 103 Nonrollover-Patienten (4,9%) die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Bei zwei Patienten wurden klinisch signifikant erhöhte Laborwerte festgestellt (eine 53-jährige Patientin mit erhöhten Werten für Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase; ein 37-jähriger männlicher Patient mit erhöhten Werten für Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase und Kreatinphosphokinase). Weitere zwei Patienten (eine 45-jährige Patientin sowie ein 61-jähriger männlicher Patient) traten mit Überempfindlichkeitsreaktionen in Erscheinung, und ein weiterer Patient verließ die Studie aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes (11).

Es liegen Daten zu diesem Endpunkt nur aus einer nicht randomisierten vergleichenden Studie vor. Eine Meta-Analyse ist daher nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden unter Abschnitt 4.3.2.2.2.2 aufgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Nutzendimension Nebenwirkungen: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Die nachfolgende Tabelle 4-111 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Sicherheit von Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH in Bezug auf dokumentierte UE, SUE und UE, die zum Studienabbruch führten. Vor dem Hintergrund des im ersten Bewertungsverfahren beschlossenen beträchtlichen Zusatznutzens von Lanadelumab im Vergleich zum Vergleichsarm in der HELP-Studie (Placebo, siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.4 des vorliegenden Dossiers) umfasst die Tabelle 4-111 ebenfalls eine Gegenüberstellung mit den gegenüber Placebo resultierten Ergebnissen in der Nutzendimension Nebenwirkungen.

Tabelle 4-137: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Nebenwirkungen

Endpunkt	PATCH			HELP (DX-2903-03)				
Vergleich	Lanadelumab vs. C1-INH			Lanadelumab vs. Placebo				
Intervention	Lanadelumab 300 mg q2wks N=111	C1- INH N=120	HR (vs. C1- INH) 95 %- KI	Lanadelumab 300 mg q2wks N=27		Lanadelumab 300 mg q4wks N=29		Placebo N=41
	n (%)	n (%)		n (%)	OR (95 %- KI)	n (%)	OR (95 %- KI)	n (%)
Patienten mit ≥1 UE	101 (91,0)	83 (69,2)	2,059 (1,534; 2,763)	26 (96,3)	8,387 (1,006; 69,921)	25 (86,2)	2,016 (0,564; 7,205)	31 (75,6)
Patienten mit ≥1 SUE	3 (2,7)	14 (11,7)	0,212 (0,061; 0,739)	1 (3,7)	4,698 (0,184; 119,661)	3 (10,3)	10,962 (0,544; 220,844)	0 (0)
Patienten mit ≥1 UE mit Studienabbruch	5 (4,5)	0 (0,0)	n.b.	0 (0,0)	0,491 (0,019; 12,498)	1 (3,4)	1,429 (0,086; 23,813)	1 (2,4)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

4.3.2.2.3.6 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotivatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

¹⁶ unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-138: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt PATCH	Alter	Geschlecht	Abstammung	Baseline- Anfallrate	Psych. Erkrankung	Chron. Erkrankung	Vorherige Langzeit- prophylaxe	Historie laryngealer Anfälle
HAE- Anfälle	•	•	•	•	•	•	•	
HAE- Anfälle mit Akuttherapie	•	•	•	•	•	•	•	
Laryngeale HAE- Anfälle	•	•	•	•	•	•	•	
UE	•	•	•	•	•	•	•	•
SUE	•	•	•	•	•	•	•	•
•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik, finden sich nachfolgend die Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen. Die p-Werte der betrachteten Interaktionsterme sind in (Tabelle 4-113) dargestellt.

Die in der VerFO geforderten Subgruppenanalysen zu Geschlecht, Alter und als potenzielle Effektmodifikatoren zu berücksichtigende Krankheitscharakteristika wurden durchgeführt. Es werden alle a priori geplanten Subgruppenanalysen-Ergebnisse der PATCH-Studie präsentiert, unter Berücksichtigung der Abbildbarkeit der identifizierten Confounder in den zugrundeliegenden Studiendatenbanken.

Eine Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 eine Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind (23).

Die Reihenfolge der dargestellten Endpunkte entspricht der Reihenfolge der Darstellung der Endpunkte in Abschnitt 4.3.2.2.3. Für diese Endpunkte werden die Ergebnisse in den Interaktionsterm-Tabellen stratifiziert nach folgenden Eigenschaften dargestellt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5):

- Alter (< 18 Jahre; ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Abstammung (kaukasisch; andere)
- Monatliche HAE-Attackenrate zu Baseline [Attacken/4 Wochen] (< 2; 2 bis < 3; ≥ 3)
- Psychische Begleiterkrankung (ja; nein)
- Chronische Begleiterkrankung (ja; nein)
- Vorherige HAE-Langzeitprophylaxe
- Historie laryngealer Attacken (ja; nein)

Stellen Sie anschließend in die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

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

p-Werte der Interaktionstests für die PATCH-Studie

Tabelle 4-139: p-Werte der Interaktionstests für die PATCH-Studie

Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^b – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. C1-INH							
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Baseline-Attackenrate	Psych. Erkrankung	Chron. Erkrankung	Vorherige Langzeitprophylaxe	Historie laryngealer Attacken
HAE-Attacken ^{a,b}	0,007	0,130	0,823	0,051	0,823	0,048	0,750	0,027
HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern ^{a,b}	0,010	0,078	0,686	0,045	0,720	0,042	0,948	0,006
Laryngeale HAE-Attacken ^{a,b}	0,129	0,244	n.b.	0,273	0,129	0,265	0,261	n.b.
Unerwünschte Ereignisse ^f	0,824	0,485	0,318	0,234	0,021	0,360	0,271	0,810
Erkrankungen des Verdauungstrakts (SOC) ^f	0,952	0,320	0,418	0,277	0,274	0,880	0,071	0,469
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) ^f	0,982	0,905	0,914	0,709	0,226	0,331	0,164	0,181
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) ^f	0,237	0,975	0,016	0,258	0,041	0,394	0,428	0,372
Virale Infektionen der oberen Atemwege (PT) ^f	0,774	0,118	0,040	0,107	0,340	0,245	0,329	0,338
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) ^f	0,333	0,478	0,172	0,163	0,084	0,091	0,659	0,459
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC) ^f	0,402	0,376	0,182	0,392	0,136	0,807	0,746	0,592
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ^f	0,215	0,608	0,075	0,837	0,465	0,896	0,295	0,358

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

Endpunkt	Interaktions-p-Wert ^b – Lanadelumab 300 mg q2wks vs. C1-INH							Historie laryngealer Attacken
	Alter	Geschlecht	Abstammung	Baseline-Attackenrate	Psych. Erkrankung	Chron. Erkrankung	Vorherige Langzeitprophylaxe	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) ^f	0,556	0,845	0,359	0,593	0,975	0,831	0,350	0,952
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^f	0,081	0,740	0,574	0,461	0,743	0,466	0,256	0,187
<p>a: Bei den HAE-Attacken handelt es sich um Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken.</p> <p>b: Interaktions p-Wert: Ergebnisse eines Likelihood-Ratio tests unter Verwendung eines Poisson Regressionsmodell mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe, Subgruppe nach Behandlungsgruppe und normalisierter Baseline-Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus der Beobachtungszeitraum jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Pearson Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler wurde verwendet, um eine Überdisposition zu berücksichtigen. Der paarweise Interaktionstest beinhaltet eine Lanadelumab-Behandlungsgruppe und die Placebo-Gruppe zur jeweils selben Zeit.</p> <p>c: Ergebnisse eines proportionalen Hazard-Modells mit Bezeichnungen für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und die Subgruppe nach Interaktion der Behandlungsgruppe. Der paarweise Interaktionstest beinhaltet eine Lanadelumab-Behandlungsgruppe und die Placebo-Gruppe zur jeweils selben Zeit.</p> <p>d: Ergebnisse eines logistischen Modells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), Subgruppe (categorical) und die Subgruppe nach Behandlungsgruppe.</p> <p>e: Attacken/4 Wochen</p> <p>f: Eine Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 eine Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind (23). Für nicht dargestellte Endpunkte waren weniger als zehn Personen betroffen oder es traten weniger als zehn Ereignisse auf.</p> <p>Quelle: Studienbericht PATCH (11)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

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

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

Mortalität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

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

Morbidität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

In der Nutzendimension Morbidität liegen für die Endpunkte Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken und Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erforderten, Belege für eine Effektmodifikation vor, jeweils für die Subgruppenmerkmale Alter, chronische Begleiterkrankung und Historie laryngealer Attacken sowie für die HAE-Attacken mit Akuttherapie für das weitere Subgruppenmerkmal der Baseline-HAE-Attackenrate.

Belege für eine Effektmodifikation – Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken

Bezüglich des Endpunktes „Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken“ ließen sich drei Belege identifizieren, für die Effektmodifikatoren Alter, chronische Begleiterkrankung und Historie laryngealer Attacken. Die detaillierten Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-114 dargestellt.

Tabelle 4-140: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH

Merkmal der Subgruppe	RR^a (vs. C1-INH) 95 %-KI	p-Wert
Alter		
< 18 Jahre	0.187 (0.067; 0.520)	0.001
≥ 18 Jahre	0.827 (0.587; 1.165)	0.278
Chronische Begleiterkrankung		
nein	0.344 (0.156; 0.759)	0.008
ja	0.827 (0.579; 1.180)	0.295

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

Merkmals der Subgruppe	RR ^a (vs. C1-INH) 95 %-KI	p-Wert
Historie laryngealer Attacken		
nein	0.374 (0.198; 0.709)	0.003
ja	0.864 (0.590; 1.265)	0.453
a: Ergebnisse eines negativ-binomialen Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Mittelwerte als LS Mean. Quelle: Studienbericht PATCH (11) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken“ ergab drei Belege für eine Modifikation des Behandlungseffekts für die Effektmodifikatoren Alter, chronische Begleiterkrankung und Historie laryngealer Attacken. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppen „Alter < 18 Jahre“, „keine chronische Begleiterkrankung“ und „keine Historie laryngealer Attacken“ sind statistisch signifikante Unterschiede feststellbar (Tabelle 4-114).

Belege für eine Effektmodifikation – Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erforderten

Bezüglich des Endpunktes „Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erforderten“ ließen sich vier Belege identifizieren, für die Effektmodifikatoren Alter, monatliche HAE-Attackenrate zu Baseline, chronische Begleiterkrankung und Historie laryngealer Attacken. Die detaillierten Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-115 dargestellt.

Tabelle 4-141: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert ≤ 0,05) für eine Interaktion für Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erforderten aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH

Merkmals der Subgruppe	RR ^a (vs. C1-INH) 95 %-KI	p-Wert
Alter		
< 18 Jahre	0.171 (0.060; 0.483)	0.001
≥ 18 Jahre	0.726 (0.513; 1.027)	0.070

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

Merkmals der Subgruppe	RR ^a (vs. C1-INH) 95 %-KI	p-Wert
Monatliche HAE-Attackenrate zu Baseline		
< 2 Attacken	0.335 (0.164; 0.685)	0.003
2 ≤ 3 Attacken	0.802 (0.366; 1.761)	0.583
3+ Attacken	0.985 (0.618; 1.569)	0.948
Chronische Begleiterkrankung		
ja	0.731 (0.510; 1.048)	0.088
nein	0.293 (0.131; 0.656)	0.003
Historie laryngealer Attacken		
ja	0.788 (0.537; 1.157)	0.224
nein	0.262 (0.132; 0.517)	<0.001
a: Ergebnisse eines negativ-binomialen Regressionsmodells mit fixen Effekten für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus des Beobachtungszeitraums jedes Patienten in Tagen (offset Variable). Mittelwerte als LS Mean. Quelle: Studienbericht PATCH (11) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, für die eine akute Therapie erforderlich war“ ergab vier Belege für eine Modifikation des Behandlungseffekts für die Effektmodifikatoren Alter, monatliche HAE-Attackenrate zu Baseline, chronische Begleiterkrankung und Historie laryngealer Attacken. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppen „Alter < 18 Jahre“, „<2 HAE-Attacken pro Monat zu Baseline“, „keine chronische Begleiterkrankung“ und „keine Historie laryngealer Attacken“ sind statistisch signifikante Unterschiede feststellbar (Tabelle 4-115).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

Zur Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der PATCH-Studie keine Endpunkte erhoben, weshalb bezüglich der Effektmodifikation keine Analysen durchgeführt wurden.

Nebenwirkungen: Belege bezüglich einer Effektmodifikation

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

Belege für eine Effektmodifikation – Unerwünschte Ereignisse

Bezüglich des Endpunkte Unerwünschte Ereignisse ließ sich ein Beleg identifizieren, für das Subgruppenmerkmal Psychische Begleiterkrankung. Die detaillierten Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-116 dargestellt.

Tabelle 4-142: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für Unerwünschte Ereignisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH

Merkmals der Subgruppe	HR ^a (vs. C1-INH) 95 %-KI	p-Wert
Psychische Begleiterkrankung		
ja	1,290 (0,779; 2,137)	0,323
nein	2,609 (1,803; 3,775)	< 0,001
a: Berechnung mittels Cox proportional hazards Regressionmodels Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population. Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 9.0 bzw. 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt. Quelle: Studienbericht PATCH (11) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch das Vorliegen psychischer Begleiterkrankungen. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „keine psychische Erkrankung“ sind statistisch signifikante Unterschiede feststellbar (Tabelle 4-116).

Belege für eine Effektmodifikation – Unerwünschte Ereignisse: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Bezüglich des UEs „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ ließen sich zwei Belege identifizieren, für die Effektmodifikatoren Abstammung und Psychische Begleiterkrankung. Die detaillierten Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-117 dargestellt.

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

Tabelle 4-143: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p -Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion für das UE „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH

Merkmal der Subgruppe	HR ^a (vs. C1-INH) 95 %-KI	p-Wert
Abstammung		
Kaukasisch	1,420 (0,983; 2,053)	0,062
Andere	0,029 (0,000; 50,624)	0,352
Psychische Begleiterkrankung		
ja	0,868 (0,475; 1,587)	0,646
nein	1,844 (1,164; 2,919)	0,009
a: Berechnung mittels Cox proportional hazards Regressionsmodells Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population. Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 9.0 bzw. 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt. Quelle: Studienbericht PATCH (11) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)“ ergab zwei Belege für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Abstammung der Patienten sowie durch das Vorliegen psychischer Begleiterkrankungen. Die Effekte sind nicht gleichgerichtet. Für die Subgruppe „keine psychische Begleiterkrankung“ ist ein statistisch signifikanter Unterschied feststellbar (Tabelle 4-117).

Belege für eine Effektmodifikation – Unerwünschte Ereignisse: Virale Infektionen der oberen Atemwege (SOC)

Bezüglich des UEs „Virale Infektionen der oberen Atemwege (PT)“ ließ sich ein Beleg für den Faktor Abstammung identifizieren. Die detaillierten Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-118 dargestellt.

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

Tabelle 4-144: Subgruppenergebnisse mit Beleg ($p\text{-Wert} \leq 0,05$) für eine Interaktion für das UE „Virale Infektionen der oberen Atemwege (PT)“ aus nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - PATCH

Merkmal der Subgruppe	HR^a (vs. C1-INH) 95 %-KI	p-Wert
Abstammung		
Kaukasisch	28,843 (3,919; 212,268)	0,001
Andere	-	
a: Berechnung mittels Cox proportional hazards Regressionsmodels Die analysierten Studienteilnehmer entsprechen der Safety-Population. Die UE wurden nach SOC und PT (ausgenommen sind HAE-Attacken-bezogene Ereignisse) klassifiziert (MedDRA, Version 9.0 bzw. 20.0). Teilnehmer wurden einmal pro SOC und PT gezählt. Quelle: Studienbericht PATCH (11) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Virale Infektion der oberen Atemwege (PT)“ ergab einen Beleg für eine Modifikation des Behandlungseffekts durch die Abstammung der Patienten. Der Effekt ist durch die Patienten kaukasischer Abstammung geprägt; für Patienten anderer Abstammung traten keine Ereignisse auf (Tabelle 4-118).

Fazit zur Subgruppenanalyse

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zeigten trotz einiger Belege über die Subgruppen hinweg keine konsistenten Ergebnisse, die auf eine Effektmodifikation durch ein Subgruppenmerkmal schließen lassen könnten. Somit stützen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen die Ergebnisse des Behandlungsarms Lanadelumab 300 mg q2wks.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-145: Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Datenquellen
PATCH	Studienbericht (PATCH) (11)
	Statistischer Analyseplan (PATCH) (12)
Prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020)	Vollpublikation Hahn et al., 2020 (29)
	Studienbeschreibung Hahn et al., 2020 (32)
	Datentabellen für Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe (33)
HELP <i>post-hoc</i> Analyse	Datentabellen für Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe (68)
	Die Datenquellen der HELP Studie sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 aufgeführt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-146: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-147: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Das vorliegende Dossier umfasst die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lanadelumab (Takhzyro®) für Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einem C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) zur HAE-Langzeitprophylaxe.

Für Lanadelumab wurde am 09. Oktober 2015 für das Therapiegebiet HAE der Status eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (OD, Orphan Drug) durch die Europäische Kommission vergeben. Der OD-Status wurde am 26. Oktober 2018 durch das COMP bestätigt (5).

Die Zulassung von Lanadelumab als OD erfolgte basierend auf den Daten der randomisierten, klinischen Phase-III-Zulassungsstudie (HELP-Studie) (6, 7). Aus diesem Grund wird für die Neubewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Lanadelumab neben den vorgelegten Daten, die einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreiben, auch die Zulassungsstudie HELP als relevante Datenquelle erachtet und im Folgenden in die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einbezogen.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber einer HAE-Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH erfolgt primär auf Basis der zum Zwecke der Nutzenbewertung durchgeführten nicht-randomisierten vergleichenden Studie PATCH („PATient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro® vs. Cinryze® based on CHANGE and HELP studies“). Die PATCH Studie vergleicht die Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab mit der von C1-INH unter Adjustierung für die zuvor identifizierten Confounder, basierend auf unabhängig voneinander erhobenen patientenindividuellen Daten aus Takeda-gesponsorten klinischen Studien. Durch die Adjustierung nach Confoundern wurde eine Gegenüberstellung der Therapieeffekte zur Wirksamkeit und Sicherheit unter Gewährleistung einer strukturellen Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen erreicht, für vergleichbar definierte patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet und über einen einheitlichen Beobachtungszeitraum von 182 Tagen. Die Planung und Durchführung der PATCH-Studie erfolgte unter Berücksichtigung der vom IQWiG veröffentlichten methodischen Anforderungen für die Generierung neuer Evidenz zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V [IQWiG Rapid Report A19-43 „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (9)], auch wenn im vorliegenden Dossier die Datengrundlage klinische Studien bilden und nicht versorgungsnaher Daten.

Bei der PATCH-Studie handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe III (Retrospektiv vergleichende Studien) (8, 10). Mit der PATCH-Studie wurde neue klinische Evidenz generiert, auf Basis der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Studie HELP sowie der einarmigen, offenen HELP-Extensionsstudie einerseits für Lanadelumab, und auf Basis der einarmigen, offenen CHANGE-3 Extensionsstudie für C1-INH andererseits. Vor dem Hintergrund, dass der PATCH Studie teilweise unverblindeten Studien zugrunde liegen, ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen.

Darüber hinaus werden zwei Prä-Post-Untersuchungen als weitere nicht-randomisierte vergleichende Studien vorgelegt:

Die prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) beschreibt die Wirksamkeit der Umstellung auf eine Lanadelumab-Behandlung bei Patienten mit oder ohne vorherige C1-INH-Prophylaxe (Vorher-Nachher-Vergleich). Es handelt sich um eine Studie der Evidenzstufe IIa (Prospektive vergleichende Kohortenstudien) (8, 10). Für das vorliegende Dossier wurde eine Auswertung nur der Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe vorgelegt. Die Studie wurde im realen Versorgungskontext ohne Randomisierung oder Verblindung durchgeführt, weshalb von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen ist.

Die *post-hoc* Auswertung der HELP-Studie umfasst eine Teilpopulation der RCT HELP. Der präsentierte Vorher-Nachher-Vergleich berücksichtigt die zu Studienbeginn dokumentierte Vortherapie einer C1-INH-Prophylaxe in Verknüpfung mit den ebenfalls zu Studienbeginn erhobenen historischen HAE-Attackenraten in den drei bzw. zwölf Monaten vor der HELP-Studie. Den unverblindet und ohne Randomisierung erhobenen Daten zur Behandlung und HAE-Attacken unter C1-INH vor Einschluss in die HELP-Studie werden die randomisiert und doppelblind erhobenen HAE-Attackenraten unter Lanadelumab 300 mg q2w bzw. Lanadelumab 300 mg q4w gegenübergestellt. Bei der *post-hoc* Auswertung der HELP-Studie handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe III (Retrospektiv vergleichende Studien) (8, 10). Aufgrund der unverblindeten und nicht-randomisierten Erhebung für die C1-INH-Interventionsphase ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Bei der HELP-Studie handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe I b (Randomisierte kontrollierte Studien) (8, 10). Die Methodik der Studie entspricht den internationalen Standards der Good Clinical Practice; das Verzerrungspotential der HELP-Studie wird als niedrig bewertet.

Für die Herleitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die jeweiligen Studiendokumente herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berücksichtigt. Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen wurden nur patientenrelevante Endpunkte verwendet. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind in der Indikation allgemein anerkannt (Abschnitt 4.2.5.2).

Die vorgelegten Ergebnisse aus den drei eingeschlossenen nicht-randomisierten vergleichenden Studien (PATCH, Prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm, HELP *post-hoc* Auswertung) liefern jeweils gleichgerichtete positive Effekte zugunsten der Behandlung mit Lanadelumab in Bezug auf die Wirksamkeit im Vergleich zu C1-INH, in den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie keinen Unterschied hinsichtlich der Nutzendimension Nebenwirkungen. Die vorgelegten Effekte sind hinsichtlich ihres Ausmaßes mit denen der placebokontrollierten pivotalen RCT HELP vergleichbar. In der Gesamtschau ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für das Bestehen eines Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Angioödeme sind akut auftretende Schwellungen, die bis zu sieben Tage andauern und in unregelmäßigen Abständen wiederkehren können (15). Die Ödeme können alle Körperregionen betreffen, am häufigsten treten jedoch Ödeme der Haut und gastrointestinale Ödeme auf, die mit abdominalen Krämpfen, Diarrhö und Erbrechen einhergehen können. Zudem können Patienten während der Attacken starke Schmerzen erleiden (16). HAE-Attacken können lebensbedrohlich für Patienten sein, wenn die Schwellungen die Atemwege blockieren (17, 18).

Zudem schränken die HAE-Attacken die Patienten stark in ihrer Lebensqualität ein. Viele Patienten können ihren täglichen oder beruflichen/schulischen Aufgaben nur schwer oder gar nicht nachkommen (19). Bei vielen Patienten hat die Krankheit auch Einfluss auf die seelische Gesundheit. So entwickeln einige Patienten Ängste oder Depressionen (19). Ziel der Prophylaxe-Therapie von Typ I und Typ II HAE-Patienten ist somit in erster Linie eine Attackenfreiheit bzw. eine möglichst lange Zeit ohne HAE-Attacken zu erreichen und somit neben den Symptomen während der Attacken auch die Unsicherheit der Patienten vor dem unerwarteten Auftreten von HAE-Attacken zu vermeiden.

Lanadelumab ist 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 Lanadelumab (Takhzyro®)

Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1) zugelassen zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Patienten ab 12 Jahren (1).

Auch wenn die Fragestellung im vorliegenden Bewertungsverfahren die Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH, umfasst, bleibt die davon unberührt, dass es sich bei Lanadelumab um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde durch das COMP abschließend festgestellt, dass

- die (vorgeschlagene) Indikation sich mit der therapeutischen Indikation deckt, für die der OD-Status besteht;
- die Schätzung der HAE-Prävalenz unterhalb von 0,5 von 10.000 Personen in der Europäischen Union lag;
- die Erkrankung lebensbedrohlich und chronisch beeinträchtigend ist aufgrund wiederkehrender Ödemattacken an verschiedenen Körperstellen, die zu Obstruktionen der Atemwege führen können und dadurch zum Tod durch Asphyxie;
- auch wenn mit den verfügbaren Arzneimitteln mit dem Wirkstoff C1-INH zufriedenstellende Therapien zur Behandlung der Erkrankung in der EU zugelassen sind, es die Einschätzung des COMP ist, dass Lanadelumab von relevantem Zusatznutzen für die betroffenen Patienten mit dieser seltenen Erkrankung ist.

(5)

Auch im ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung vom 11. Juni 2019 bereits die klinische Einschätzung der anwesenden Ärzte bzgl. des Stellenwerts der Behandlung mit Lanadelumab gegenüber der Prophylaxe mit einem C1-INH erfragt (21). Auf die Frage von Frau Bickel seitens der Kassenärztlichen Bundesvereinigung an die anwesenden Kliniker nach dem Stellenwert von Lanadelumab wurden folgende Aussagen gemacht:

- *Frau Dr. Aygören-Pürsün (KGU):* „Gerade wenn man die Ergebnisse im Lichte der eben diskutierten Attackenfreiheit und auch die einfache Administration alle zwei oder gar nur alle vier Wochen betrachtet und das Ganze subkutan erfolgt, ist es natürlich als Gesamtpaket ein enormer Fortschritt, der sehr viele Patienten interessieren wird und auch schon interessiert. Ich würde dem einen bedeutenden Stellenwert einräumen.“
- *Herr Prof. Dr. Magerl (Charité):* „Ein Vergleich mit dem C1-Inhibitor, der intravenös zweimal die Woche verabreicht wurde, zeigt, was die Sicherheit angeht, durchaus Ähnlichkeiten. Beide Präparate sind sehr sicher und mit wenig Nebenwirkungen behaftet. Aber wenn man die Wirksamkeit vergleicht, also die Effektivität, und vor allem auch die Belastung durch die Therapie selbst vergleicht, dann ist der Stellenwert von Lanadelumab ausgesprochen höher.“

(21)

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen für alle vorgelegten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzen pro Nutzendimension abgeleitet.

Nutzendimension Morbidität

HAE-Attacken

Die Routineprophylaxe mit Lanadelumab kann die Anzahl von HAE-Attacken im Vergleich zu einer Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH signifikant reduzieren. Somit führt eine Therapie mit Lanadelumab zu einer signifikanten Abschwächung von schweren Symptomen (HAE-Attacken). Das Rate Ratio zeigt bei sämtlichen auswertbaren Endpunkten zur Anzahl an HAE-Attacken einen beträchtlichen Vorteil für Patienten, die eine Lanadelumab-Therapie erhalten haben, wobei der Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH zu Effektstärken führt in einer vergleichbaren Größenordnung wie der Vergleich zu Placebo.

Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken

In der PATCH-Studie war das Risiko, eine Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke im Behandlungszeitraum von 182 Tagen zu entwickeln, unter der Behandlung mit 300 mg Lanadelumab alle zwei Wochen im Vergleich zu C1-INH 1.000 I.E. alle 3-7 Tage signifikant um 51,4% reduziert. Die Sensitivitätsanalyse zeigt sogar ein signifikant um 71,9% verringertes Risiko für eine Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke auf (Hauptanalyse: [Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0,486 (0,253; 0,932); 0,030]); Sensitivitätsanalyse: [0,281 (0,113; 0,699); 0,006]) (Tabelle 4-122).

In der Prospektiven klinischen Beobachtungsstudien des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) führte die Umstellung der Patienten von vorheriger Prophylaxe mit C1-INH 1.000 I.E. 2x wöchentlich auf Lanadelumab 300 mg alle zwei Wochen zu einer signifikanten Verbesserung der monatlichen Attackenrate, wobei das Risiko für das Auftreten einer HAE-Attacke unter Lanadelumab um 82% reduziert war, verglichen mit C1-INH ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0,18 (0,06; 0,522); 0,002]) (Tabelle 4-122).

Die *post-hoc*-Auswertung der HELP-Studie für die Teilpopulation der Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe bestätigt die bessere Wirksamkeit der Lanadelumab-Behandlung 300 mg alle zwei Wochen (q2w) bzw. alle vier Wochen (q4w), wobei unter Lanadelumab-Behandlung das Risiko für das Eintreten einer HAE-Attacke über alle Auswertungen hinweg konsistent und jeweils statistisch signifikant um 74,3 - 85,4% reduziert wurde, verglichen mit der C1-INH-Prophylaxe (Tabelle 4-122).

Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie war das Risiko einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke unter Lanadelumab 300 mg q2w um 86,9% reduziert (Tabelle 4-122).

Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erforderten

Zudem traten bei den Studienteilnehmern der PATCH-Studie unter Lanadelumab-Therapie im Vergleich zu C1-INH signifikant seltener HAE-Attacken auf, die eine Akuttherapie erforderten, bei einem signifikant um 67,7% (PATCH Hauptanalyse) bzw. 88,2% (Sensitivitätsanalyse) reduzierten Risiko (Hauptanalyse: [Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0,323 (0,125; 0,837); 0,020]); Sensitivitätsanalyse: [0,118 (0,034; 0,409); <0,001]), vergleichbar mit dem um 77,3% reduzierten Risiko im placebokontrollierten Vergleich der PATCH-Studie (Tabelle 4-122).

Prüfarzt-bestätigte moderate bis schwere HAE-Attacken

In der prospektiven klinischen Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) führte die Umstellung der Patienten von vorheriger Prophylaxe mit C1-INH 1.000 I.E. 2x wöchentlich auf Lanadelumab 300 mg alle zwei Wochen nicht nur zu einer signifikanten Verbesserung der monatlichen Attackenrate; Moderate oder schwere HAE-Attacken blieben unter Lanadelumab-Behandlung im Gegensatz zur C1-INH-Prophylaxe vollständig aus ([Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0 (n.b.); < 0,001]) (Tabelle 4-122).

Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie war das Risiko einer Prüfarzt-bestätigten moderaten oder schweren HAE-Attacke unter Lanadelumab 300 mg q2w um 83,4% reduziert (Tabelle 4-122).

Prüfarzt-bestätigte laryngeale HAE-Attacken

Auch wenn es sich bei laryngealen HAE-Attacken um seltene Ereignisse handelt, zeigte die PATCH-Studie eine signifikante Verbesserung der Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacken unter Behandlung mit Lanadelumab 300 mg q2w, verglichen mit C1-INH 1.000 I.E. alle 3-7 Tage, in Form eines um 84,1% (PATCH Hauptanalyse) bzw. 80,3% (Sensitivitätsanalyse) reduziertes Risiko, im Behandlungszeitraum von 182 Tagen eine laryngeale HAE-Attacke zu entwickeln (Hauptanalyse: [Rate Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [0,159 (0,029; 0,868); 0,034]); Sensitivitätsanalyse: [0,197 (0,032; 1,193); 0,077]).

Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie war das Risiko einer Prüfarzt-bestätigten laryngealen HAE-Attacke unter Lanadelumab 300 mg q2w um 59,5% reduziert (Tabelle 4-122).

Patienten-berichtete HAE-Attacken

Die *post-hoc*-Auswertung der HELP-Studie für die Teilpopulation der Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe bestätigt die bessere Wirksamkeit der Lanadelumab-Behandlung 300 mg alle zwei Wochen (q2w) bzw. alle vier Wochen (q4w) in Bezug auf Patienten-berichtete HAE-Attacken, wobei unter Lanadelumab-Behandlung das Risiko für das Eintreten einer HAE-Attacke über alle Auswertungen hinweg konsistent und jeweils statistisch signifikant um 73,4 – 84,9% reduziert wurde, verglichen mit der C1-INH-Prophylaxe (Tabelle 4-122).

Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie war das Risiko einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke unter Lanadelumab 300 mg q2w um 86,7% reduziert (Tabelle 4-122).

Tabelle 4-148: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Nutzendimension Morbidität

Endpunkt		PATCH	PATCH Sensitivitätsanalyse	Hahn et al., 2020	HELP (DX-2903-03) ^b <i>post-hoc Analyse</i>		HELP (DX-2903-03)		
Vergleich	Effektmaß	Lanadelumab vs. C1-INH						Lanadelumab vs. Placebo	
Lanadelumab Dosierung		Lanadelumab 300 mg q2wks		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
Morbidität: Anzahl HAE-Attacken									
Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken	Rate Ratio (95 %-KI)	0,486 (0,253; 0,932)	0,281 (0,113; 0,699)	0,18 (0,079; 0,417)	12 Mon. C1- INH: 0,257 (0,118; 0,559) <0,001	12 Mon. C1- INH: 0,234 (0,152; 0,360) <0,001	0,131 (0,072; 0,238) <0,001	0,267 (0,176; 0,405) <0,001	
	p-Wert	0,030	0,006	<0,001	3 Mon. C1-INH: 0,146 (0,068; 0,313) <0,001	3 Mon. C1- INH: 0,227 (0,157; 0,329) <0,001			
Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken, die eine akute Therapie erfordern	Rate Ratio (95 %-KI)	0,366 (0,185; 0,727)	0,204 (0,078; 0,531)	-	-	-	0,127 (0,065; 0,248) <0,001	0,258 (0,163; 0,410) <0,001	
Moderate bis schwere Prüfarzt- bestätigte HAE- Attacken	Rate Ratio (95 %-KI)	-	-	0 (n.b.) <0,001	-	-	0,166 (0,084; 0,329) <0,001	0,267 (0,157; 0,455) <0,001	
Prüfarzt-bestätigte laryngeale HAE- Attacken	Rate Ratio (95 %-KI)	0,200 (0,044; 0,915)	0,312 (0,047; 2,060)	-	-	-	0,405 (0,072; 2,269)	0,184 (0,019; 1,834)	
	p-Wert	0,038	0,227				0,304	0,149	

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

Endpunkt		PATCH	PATCH Sensitivitätsanalyse	Hahn et al., 2020	HELP (DX-2903-03) ^b <i>post-hoc Analyse</i>		HELP (DX-2903-03)		
Vergleich	Effektmaß	Lanadelumab vs. C1-INH						Lanadelumab vs. Placebo	
Lanadelumab Dosierung		Lanadelumab 300 mg q2wks		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	
Patientenberichtete HAE-Attacken	Rate Ratio (95 %-KI)	-	-	-	12 Monate C1- INH: 0,266 (0,125; 0,565) <0,001	12 Monate C1-INH: 0,241 (0,155; 0,374) <0,001	0,133 (0,073; 0,240) <0,001	0,270 (0,179; 0,408) <0,001	
	p-Wert				3 Monate C1- INH: 0,151 (0,072; 0,319) <0,001	3 Monate C1- INH: 0,234 (0,161; 0,341) <0,001			
Morbidität: Reduktion von HAE-Attacken									
≥ 50 % Reduktion der HAE-Attacken	OR (95 %-KI) p-Wert	8,601 (0,297; 249,278) 0,210	n.b. ^a	-	-	-	116,11 (6,578; 2049,7) <0,001	124,56 (7,068; 2195,1) <0,001	
≥ 90 % Reduktion der HAE-Attacken	OR (95 %-KI) p-Wert	7,188 (0,919; 56,239) 0,060	622,33 (8,88; 43.572,95) 0,003	-	-	-	39,00 (7,635; 119,21) <0,001	24,000 (4,853; 118,68) <0,001	

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

Endpunkt		PATCH	PATCH Sensitivitätsanalyse	Hahn et al., 2020	HELP (DX-2903-03) ^b <i>post-hoc Analyse</i>		HELP (DX-2903-03)	
Vergleich	Effektmaß	Lanadelumab vs. C1-INH					Lanadelumab vs. Placebo	
Lanadelumab Dosierung		Lanadelumab 300 mg q2wks		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks
Morbidität: HAE-Attackenfreiheit (Patienten ohne HAE-Attacken in der Behandlungsphase)								
Prüfarzt-bestätigte HAE- Attackenfreiheit	OR (95 %-KI) p-Wert	5,351 (0,702; 40,789) 0,106	237,15 (3,67; 15.339,56) 0,010	-	-	-	32,00 (3,824; 267,81) <0,001	18,000 (2,129; 152,16) 0,001
<p>^a Fehlende Werte zeigen Non-Konvergenz an.</p> <p>^b Im Rahmen der <i>post-hoc</i> Auswertung der HELP-Studie wurden für alle Analysen die dokumentierten historischen HAE-Attackenraten aus dem Zeitraum 12 bzw. 3 Monate vor Studieneinschluss herangezogen, unabhängig davon, ob diese durch einen Prüfarzt bestätigt oder auf Basis der Patiententagebücher erhoben wurden. Die Endpunkt-Bezeichnung Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken bzw. Patienten-berichtete HAE-Attacken bezieht sich auf die unter Lanadelumab-Behandlung erfolgte Endpunkterhebung im Rahmen des doppelt verblindeten randomisierten Zulassungsstudie HELP.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>								

Fazit für den Endpunkt HAE-Attacken

Für den Endpunkt HAE-Attacken lässt sich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit C1-INH aus den Ergebnissen der PATCH-Studie, der Prospektiven klinischen Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm sowie der post-hoc-Auswertung der HELP-Studie zusammenfassend ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten: Es wird durch die Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zur Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH eine bisher nicht erreichte **deutliche** Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AMNutzenv erreicht, insbesondere eine **Abschwächung schwerwiegender Symptome** und eine **für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung**.

Reduktion von HAE-Attacken

Unter der Routineprophylaxe mit Lanadelumab erreichten mehr Patienten eine mindestens 50-prozentige bzw. 90-prozentige Reduktion der HAE-Attacken im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Rahmen der PATCH-Studie zeigte die Auswertung der Reduktion der HAE-Attacken um mindestens 50% eine bessere Wirksamkeit der Lanadelumab-Behandlung, verglichen mit der C1-INH-Prophylaxe, bei einer 8,6-fach erhöhten Chance auf eine Halbierung der Attackenrate in der Hauptanalyse. Der Vorteil in der Lanadelumab-Gruppe erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ([Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [8,601 (0,297; 249,278); 0,210]) (Tabelle 4-122).

Im Rahmen der PATCH-Studie zeigte die Auswertung der Reduktion der HAE-Attacken um mindestens als 90% eine bessere Wirksamkeit der Lanadelumab-Behandlung, verglichen mit der C1-INH-Prophylaxe, bei einer 7,19-fach erhöhten Chance auf eine Reduktion der Attackenrate um 90% oder mehr in der Hauptanalyse. Der Vorteil in der Lanadelumab-Gruppe erreicht in der Hauptanalyse jedoch keine statistische Signifikanz ([Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [7,188 (0,919; 56,239); 0,060]). In der PATCH Sensitivitätsanalyse ergab sich hingegen für den Endpunkt Reduktion der HAE-Attacken um $\geq 90\%$ ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten Lanadelumab, mit einer um den Faktor 622 erhöhten Chance, diesen Endpunkt zu erreichen ([Odds Ratio (95 %-KI); p-Wert]: [622,33 (8,88; 43.572,95); 0,003]) (Tabelle 4-122).

Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie war die Chance auf ein Erreichen einer mindestens 90-prozentigen Reduktion der HAE-Attacken unter Lanadelumab 300 mg q2w um 39,0 erhöht (Tabelle 4-122).

Fazit für den Endpunkt Reduktion von HAE-Attacken

Die Ergebnisse zur Anzahl an Patienten, die eine mindestens 50 % ige oder 90 % ige Reduktion der Attacken aufwiesen, ergänzen die Ergebnisse zur HAE-Attackenrate. Eine Halbierung der HAE-Attacke und eine Reduktion der HAE-Attacken um sogar 90 % kann als weitestgehende Symptombefreiung der Patienten interpretiert werden. Der Zusatznutzen der Lanadelumab-Therapie in Bezug auf die Reduktion der HAE-Attacken lässt sich jedoch anhand der Ergebnisse aus der PATCH-Studie nicht mit einem konsistent statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der Langzeitprophylaxe mit C1-INH belegen.

HAE-Attackenfreiheit

Eine HAE-Attackenfreiheit wurde bei mehr Patienten im Lanadelumab-Arm im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH beobachtet.

In der PATCH-Studie entwickelten 50,5% der Patienten in der Lanadelumab-Gruppe über den Behandlungszeitraum von 182 Tagen keine einzige Attacke, verglichen mit 40,8% im C1-INH-Arm ([OR (95 %-KI)]: [5,351 (0,702; 40,789); 0,106]). Die Chance, über den Behandlungszeitraum von 182 Tagen keine einzige HAE-Attacken zu entwickeln, war demnach unter Lanadelumab-Behandlung in der Hauptanalyse um den Faktor 5,35 erhöht, verglichen mit C1-INH 1.000 I.E. alle 3-7 Tage. Die PATCH Sensitivitätsanalyse wies hingegen einen Anteil attackenfreier C1-INH-Patienten von 26,2% aus, was auf eine wesentliche Varianz der Ergebnisse hinsichtlich der HAE-Attackenfreiheit in der C1-INH-Interventionsgruppe hindeutet. Der Gruppenunterschied in der Sensitivitätsanalyse war mit einer unter Lanadelumab um den Faktor 237 erhöhten Chance auf das Erreichen einer HAE-Attackenfreiheit, verglichen mit der C1-INH-Prophylaxe, statistisch signifikant ([OR (95 %-KI)]: [237,15 (3,67; 15.339,56); 0,010]) (Tabelle 4-122).

Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie war die Chance auf ein Erreichen einer HAE-Attackenfreiheit unter Lanadelumab 300 mg q2w um 32,0% erhöht (Tabelle 4-122).

Fazit für den Endpunkt HAE-Attackenfreiheit

Diese langfristige bedingte Freiheit von zum Teil schweren bis lebensbedrohlichen Attacken geht mit einem relevanten Zusatznutzen der Lanadelumab-Therapie einher. Anhand der Ergebnisse aus der PATCH-Studie lässt sich dieser jedoch nicht mit einem konsistent statistisch signifikanten Vorteil gegenüber der Langzeitprophylaxe mit C1-INH belegen.

Fazit für die Nutzendimension Morbidität

Für die Nutzendimension Morbidität lässt sich basierend auf den vorgelegten Daten der PATCH-Studie, der Prospektiven klinischen Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm sowie der *post-hoc*-Auswertung der HELP-Studie zusammenfassend ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Lanadelumab-Prophylaxe im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten: Es wird durch die Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zur Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH eine bisher nicht erreichte **deutliche** Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AMNutzenv erreicht, insbesondere eine **Abschwächung schwerwiegender Symptome** und eine **für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL)***

Die Prophylaxe-Therapie mit Lanadelumab führt generell in allen Scores zu einer stärker ausgeprägten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AE-QoL), verglichen mit der Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH (Tabelle 4-123).

Tabelle 4-149: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL)

Endpunkt	Effektmaß	Hahn et al., 2020	HELP (DX-2903-03)	
Vergleich		Lanadelumab vs. C1-INH	Lanadelumab vs. Placebo	
Lanadelumab Dosierung		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: „Angioedema Quality of Life“ (AE-QoL)				
AE-QoL Gesamt	Cohen's d (95 %-KI)	2,67 (0,47; 4,87)		
	Hedges' g (95 %-KI)		-0,88 (-1,39; -0,37)	-0,67 (-1,16; -0,18)
AE-QoL Funktion	Cohen's d (95 %-KI)	4,58 (1,53; 7,62)		
	Hedges' g (95 %-KI)		-1,34 (-1,87; -0,80)	-0,82 (-1,32; -0,33)
AE-QoL Fatigue/Stimmung	Cohen's d (95 %-KI)	1,76 (-0,21; 3,65)		
	Hedges' g (95 %-KI)		-0,60 (-1,10; -0,10)	-0,51 (-1,00; -0,03)

Endpunkt	Effektmaß	Hahn et al., 2020	HELP (DX-2903-03)	
Vergleich		Lanadelumab vs. C1-INH	Lanadelumab vs. Placebo	
Lanadelumab Dosierung		Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q2wks	Lanadelumab 300 mg q4wks
AE-QoL Angst/Scham	Cohen's d (95 %-KI)	1,65 (-0,20; 3,50)		
	Hedges' g (95 %-KI)		-0,36 (-0,85; 0,13)	-0,30 (-0,78; 0,18)
AE-QoL Ernährung	Cohen's d (95 %-KI)	1,15 (-0,57; 2,88)		
	Hedges' g (95 %-KI)		-0,82 (-1,33; -0,32)	-0,61 (-1,10; -0,12)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der in der prospektiven klinischen Beobachtungsstudien des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) ebenso wie in der HELP-Studie mit dem AE-QoL erhoben. Bei der Bewertung des Fragebogens wird ein Gesamtscore (raw total score) berechnet und vier Einzelscores (raw domain scores) für die Domänen Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung. Höhere Werte weisen auf eine größere Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Erkrankung hin. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich somit durch eine Verringerung des AE-QoL.

In Bezug auf den AE-QoL Gesamtscore kam es bei einer Behandlung mit Lanadelumab 300 mg q2w im Rahmen der prospektiven klinischen Beobachtungsstudien des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des AE-QoL im Vergleich zur C1-INH-Prophylaxe ([Cohen's d (95%-KI)]: [2,67 (0,47; 4,87)] (Tabelle 4-123). Im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie erreichte der Vorteil der Behandlung mit Lanadelumab 300 mg q2w ebenfalls ein klinisch relevantes Ausmaß (gemessen an Hedges' g) ([Hedges' g (95%-KI)]: [-0,88 (-1,39; -0,37)], auch wenn die Effektstärke geringer ausgeprägt war als das Ergebnis der prospektiven klinischen Beobachtungsstudien des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) im Vergleich zur C1-INH-Prophylaxe (Tabelle 4-123).

Der AE-QoL Einzelscore Funktion zeigte eine im Vergleich zur C1-INH-Prophylaxe signifikante und klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Lanadelumab 300 mg q2w, verglichen mit der Langzeitprophylaxe mit C1-INH 1.000 I.E. 2-mal wöchentlich ([Cohen's d (95%-KI)]: [4,58 (1,53; 7,62)]. Auch im placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie war der Vorteil der Behandlung mit Lanadelumab 300 mg q2w statistisch signifikant und im Effektausmaß klinisch relevant ([Hedges'g (95 %-KI)]: [-1,34 (-1,87; -0,80), bei ebenfalls geringerer Effektstärke als der prospektiven klinischen Beobachtungsstudien des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) mit Vergleich zur C1-INH-Prophylaxe (Tabelle 4-123).

Die Mittelwertdifferenzen zeigten keine signifikanten Unterschiede der Behandlungsgruppen in den AE-QoL Einzelscores Fatigue und Stimmung, Angst und Scham sowie im Einzelscore Ernährung (Tabelle 4-123). Mit Ausnahme des Einzelscores Ernährung deckt sich dieses Ergebnis mit dem Resultat des placebokontrollierten Vergleichs aus der HELP-Studie (Tabelle 4-123).

In Anbetracht des großen Einflusses der Erkrankung auf die Lebensqualität der Patienten, stellt eine Verbesserung des AE-QoL einen beträchtlichen Zusatznutzen der Prophylaxe mit Lanadelumab dar. Dies ist vor allem dadurch begründet, dass unvorhersehbare HAE-Attacken, die in ihrer Schwere und Dauer stark unterschiedlich auftreten können, zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität der Patienten führen. Viele Patienten können ihren alltäglichen Aufgaben nur schwer nachkommen, können sich nicht oder nur eingeschränkt um Angehörige kümmern und benötigen teilweise selbst Unterstützung (19). Zudem können die Patienten während akuten Attacken häufig nicht ihrem Beruf nachgehen oder müssen der Schule fernbleiben (22). Wenn die Ödeme im Gesicht auftreten, fühlen sich viele Patienten so entsetzt, dass sie das Haus nur ungern verlassen möchten. Bei abdominalen Attacken berichteten die Patienten häufig starke Schmerzen, die sogar dazu führte, dass Patienten Bettruhe halten mussten (16). Weiterhin können laryngeale Attacken lebensbedrohlich für die Patienten sein (18). In der „HAE Burden of Illness Study“ gaben viele Patienten an Anzeichen von Angst und Depressionen zu verspüren (19). Eine Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen (10).

Fazit für die Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aus den Ergebnissen der prospektiven klinischen Beobachtungsstudien des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) zum AE-QoL lässt sich für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen für den AE-QoL-Gesamtscore und den Einzelscore Funktion ableiten. Das Ausmaß hinsichtlich des AE-QoL-Gesamtscores wird dabei als **beträchtlich** eingeschätzt, da eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte **deutliche** Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Hinsichtlich des AE-QoL Einzelscores Funktion wird das Ausmaß des Zusatznutzens als **erheblich** bewertet, vor dem Hintergrund der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten **großen** Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3.

Unter Berücksichtigung der vorgelegten Ergebnisse zu den AE-QoL Einzelscores Fatigue und Stimmung, Angst und Scham sowie Ernährung lässt sich zusammenfassend für die Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Zusatznutzen** für die Prophylaxe mit Lanadelumab gegenüber der Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH ableiten, der in der Gesamtschau **in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar** ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Nebenwirkungen

Im Dossier wird eine Übersicht sowie eine Detaildarstellung nach SOC und PT über jegliche Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führen, dargestellt, jeweils ohne Berücksichtigung von als UE dokumentierten HAE-Attacken. In der Nutzendimension Nebenwirkung kommen den placebokontrollierten klinischen Daten der doppelblind randomisierten Zulassungsstudie HELP eine besondere Bedeutung zu, in Gegenüberstellung zur Fragestellung des vorliegenden Dossiers, die eine Beurteilung des Zusatznutzens oder Schadens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einem C1-INH erfordert.

Zusammenfassend lässt sich aus den placebokontrollierten Daten der HELP-Studie kein größerer Schaden durch eine Behandlung mit Lanadelumab für die Endpunkte zur Nutzendimension Nebenwirkungen feststellen. Diese Einschätzung wurde vom G-BA im Rahmen des ersten Bewertungsverfahrens nach § 35a SGB V im Rahmen der Beschlussfassung bestätigt (13, 14).

Für die Neubewertung gemäß § 35a SGB V liegen Daten zur Nutzendimension Nebenwirkungen aus der PATCH-Studie vor, zu den patientenrelevanten Endpunkten Unerwünschte Ereignisse (UE), Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) und Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führen (Tabelle 4-124).

Tabelle 4-150: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung: Nebenwirkungen

Studienarm	N	n (%)	HR (vs. C1-INH) 95 %-KI ^a	p-Wert ^b
PATCH				
Patienten mit ≥1 UE				
C1-INH	120	83 (69,2)		-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	101 (91,0)	2,059 (1,534; 2,763)	< 0,001
Patienten mit ≥1 SUE				
C1-INH	120	14 (11,7)		-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	3 (2,7)	0,212 (0,061; 0,739)	0,015

Studienarm	N	n (%)	HR (vs. C1-INH) 95 %-KI ^a	p-Wert ^b
PATCH				
Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Studienabbruch führte^c				
C1-INH	120	0 (0,0)	-	-
Lanadelumab 300 mg q2wks	111	5 (4,5)	n.b.	n.b.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Unerwünschte Ereignisse

Unter Langzeitprophylaxe mit C1-INH 1.000 I.E. alle 3-7 Tage hatten 69,2% der Patienten mindestens ein UE während der Behandlungsphase von 182 Tagen, während dies in der Behandlungsgruppe Lanadelumab 300 mg q2w bei 91,0% der Patienten der Fall war. Dieser Gruppenunterschied war statistisch signifikant zuungunsten Lanadelumab ([HR (95 %-KI); p-Wert]: [2,059 (1,534; 2,763) <0,001]) (Tabelle 4-124). Dem gegenüber steht das Ergebnis aus dem placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie, wobei unter Lanadelumab 300 mg q2w 96,3% der Patienten mindestens ein UE entwickelten und im Placebo-Arm 75,6% der Patienten (Tabelle 4-51).

Die in der PATCH-Studie dokumentierten unerwünschten Ereignisse waren nach Einschätzung des Prüfarztes weit überwiegend von geringer bis moderater Ausprägung. Die Detailbetrachtung der dokumentierten UE weist aus, dass Schmerzen an der Injektionsstelle (PT) nur für Lanadelumab aber nicht für die intravenöse Prophylaxe mit C1-INH dokumentiert worden sind (Lanadelumab 47,7% vs. C1-INH 0%), und auch virale Infektion der oberen Atemwege (PT) wurden weitaus häufiger für Lanadelumab dokumentiert als für C1-INH (Lanadelumab 24,3% vs. C1-INH 1,7%) (Tabelle 4-109). Diese Diskrepanzen lassen sich nicht plausibel auf die verabreichten Therapien zurückführen, sondern sind vermutlich vielmehr auf einen Dokumentationsbias in den zugrundeliegenden Studien CHANGE-3 (für C1-INH) und HELP bzw. HELP-OLE (für Lanadelumab) zurückzuführen, vor dem Hintergrund der verschiedenen Durchführungszeiträume (CHANGE-3 zwischen März 2006 und Juni 2009; HELP zwischen 2016 und April 2017 und HELP-OLE zwischen Mai 2016 und Oktober 2019) und der jeweils geltenden Dokumentationspraxis für unerwünschte Ereignisse.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Generell war das Auftreten von SUE in den Interventionsarmem sehr selten. SUE traten bei 14 Patienten unter C1-INH und bei 3 Patienten unter Lanadelumab 300 mg q2w auf, was zu einem statistisch signifikanten Gruppenunterschied zugunsten der Prophylaxe mit Lanadelumab führt ([HR (95 %-KI); p-Wert]: Lanadelumab 300 mg q2wks [0,212 (0,061; 0,739) 0,015]) (Tabelle 4-124). Vor dem Hintergrund der in der CHANGE-3-Studie geltenden Protokollanforderung an das Studienpersonal, HAE-Attacken nicht als UE zu dokumentieren, ist auffällig, dass bei sieben Patienten (5,8%) unter C1-INH ein SUE Hereditäres Angioödem dokumentiert wurde, was die dargelegte Auswertung zuungunsten der C1-INH-Prophylaxe verzerrt.

Dem gegenüber steht das Ergebnis aus dem placebokontrollierten Vergleich der HELP-Studie, wobei unter Lanadelumab 300 mg q2w ein Patient (3,7%) und im Placebo-Arm kein Patient ein SUE entwickelte (Tabelle 4-51).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten

Im vorliegenden Dossier wurde eine deskriptive Darstellung der unerwünschten Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, anhand der Studienberichte vorgenommen, aufgrund der unterschiedlichen Markierung von UE in den Studiendatenbanken der in die PATCH-Studie einbezogenen klinischen Studien CHANGE-3, HELP und HELP-OLE.

So brach kein Patient die C1-INH-Studie CHANGE-3 aufgrund eines UE ab, laut Abschnitt „Subject Disposition“ des Studienberichts, jedoch verließen zwei Teilnehmer die Studie aufgrund von Tod bzw. „aufgrund der Einschätzung des Prüfarztes, dass dies im besten Interesse des Patienten sei“. Auch für die Teilnehmer der HELP-Studie, die auf eine Behandlung mit Lanadelumab 300 mg q2w randomisiert worden sind, weist der Abschnitt „Subject Disposition“ des Studienberichts keinen Abbruch aufgrund eines UE aus, auch wenn ein Patient die Studie aufgrund einer als SUE eingestuft laryngealen HAE-Attacke verließ. In der Lanadelumab-Studie HELP-OLE brachen über die gesamte Studiendauer von 2,5 Jahren fünf der 103 Nonrollover-Patienten (4,9%) die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Bei zwei Patienten wurden klinisch signifikant erhöhte Laborwerte festgestellt, weitere zwei Patienten entwickelten Überempfindlichkeitsreaktionen und ein weiterer Patient verließ die Studie aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes (siehe Abschnitt 4.3.2.2.3.5).

Fazit für die Nutzendimension Nebenwirkungen

Basierend auf den Daten der placebokontrollierten HELP-Studie kam der G-BA mit Beschluss vom 1. August 2019 zu dem Ergebnis, dass die Lanadelumab-Therapie nicht mit einem größeren Schaden für die Patienten einhergeht (13, 14).

Die in der PATCH-Studie aufgetretenen statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten Lanadelumab (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) bzw. zuungunsten Lanadelumab (unerwünschte Ereignisse) werden aufgrund der beschriebenen Diskrepanzen als nicht aussagekräftig zur Ableitung eines potenziellen Zusatznutzens oder Schadens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie der C1-INH-Prophylaxe bewertet.

Es ist folglich kein Anhaltspunkt auf einen zusätzlichen Schaden durch Lanadelumab abzuleiten.

Zusammenfassende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Lanadelumab

Für die Nutzendimension Morbidität lässt sich basierend auf den vorgelegten Daten der PATCH-Studie, der Prospektiven klinischen Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm sowie der *post-hoc*-Auswertung der HELP-Studie zu den patientenrelevanten Endpunkten HAE-Attacken, die Reduktion von HAE-Attacken und das Erreichen einer Attackenfreiheit zusammenfassend ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Lanadelumab-Prophylaxe im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH ableiten: Es wird durch die Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zur Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH eine bisher nicht erreichte **deutliche** Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 AMNutzenV erreicht, insbesondere eine **Abschwächung schwerwiegender Symptome** und eine **für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung**.

Aus den Ergebnissen der prospektiven klinischen Beobachtungsstudien des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) zu dem in diesem Therapiegebiet validierten Fragebogen AE-QoL lässt sich für die Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen für den AE-QoL-Gesamtscore und den Einzelscore Funktion ableiten. Das Ausmaß hinsichtlich des AE-QoL-Gesamtscores wird dabei als **beträchtlich** eingeschätzt, da eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte **deutliche** Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine **für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung**. Hinsichtlich des AE-QoL Einzelscores Funktion wird das Ausmaß des Zusatznutzens als **erheblich** bewertet, vor dem Hintergrund der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten **großen** Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3. Unter Berücksichtigung der nicht-signifikanten Ergebnisse zu den AE-QoL Einzelscores Fatigue und Stimmung, Angst und Scham sowie Ernährung lässt sich zusammenfassend für die Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Zusatznutzen** für die Prophylaxe mit Lanadelumab gegenüber der Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH ableiten, der in der Gesamtschau **in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar** ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt sich kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen oder auf einen zusätzlichen Schaden durch die Behandlung mit Lanadelumab.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse der eingeschlossenen nicht-randomisierten vergleichenden Studien einen über die Endpunkte hinweg konsistenten Vorteil der Lanadelumab-Therapie gegenüber einer Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH. Die HAE-Attackenrate wird durch die Behandlung mit Lanadelumab im Vergleich zu C1-INH signifikant reduziert, mit resultierenden Effektstärken, die vergleichbar sind mit den in der placebokontrollierten Zulassungsstudie HELP erhaltenen Ergebnissen. In der PATCH-Studie hat unter Lanadelumab-Therapie die Hälfte aller Patienten keine einzige Attacke über den Beobachtungszeitraum von 182 Tagen (entsprechend 24 Wochen). Die prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) zeigte eindrücklich auf, dass nach Umstellung auf Lanadelumab nicht nur die Attackenrate signifikant und klinisch relevant reduziert werden konnte; es traten auch keine moderaten oder schweren HAE-Attacken mehr auf. Diese drastische Verringerung der Häufigkeit und Schwere der Attacken zeigte sich auch überzeugend in einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, die Lanadelumab erhielten.

Laryngeale Attacken können im schlimmsten Fall und bei nicht ausreichender Behandlung zum Tod der Patienten führen, was die Bedeutung einer langfristigen Freiheit von lebensbedrohlichen und schmerzhaften Attacken, weiter verdeutlicht. Aufgrund der Unvorhersehbarkeit von akuten HAE-Attacken in Bezug auf Häufigkeit, Schweregrad sowie anatomischer Lokalisation und der daraus resultierenden Einschränkung der Lebensqualität bedeutet eine langfristige Attackenfreiheit für die Patienten einen immensen Vorteil.

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

Aufgrund der in den drei eingeschlossenen nicht-randomisierten vergleichenden Studien (PATCH, Prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm, HELP *post-hoc* Auswertung) erzielten Ergebnisse zu den Endpunkten HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken sowie HAE-Attackenfreiheit, unterstützt durch die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des positiven Nebenwirkungsprofils lässt sich in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Lanadelumab gegenüber einer Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH nachweisen: Der Zusatznutzen der Behandlung mit Lanadelumab stellt eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie **bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3** dar, insbesondere weil eine **Abschwächung schwerwiegender Symptome** und eine **für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung** erreicht wird.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-151: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab 12 Jahren, die zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE indiziert sind.	Beträchtlich
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Lanadelumab (Takhzyro®) ist zugelassen zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Patienten ab 12 Jahren. Bei der placebokontrollierten, doppelblind durchgeführten, randomisierten Zulassungsstudie HELP handelt es sich um die größte jemals in diesem seltenen Erkrankungsbereich durchgeführte Studie. Hierin konnte der Nutzen von Lanadelumab für die Patienten eindrucksvoll demonstriert werden.

Im Rahmen der Zulassung von Lanadelumab als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung stand der randomisierte klinische Vergleich gegenüber einer Langzeitprophylaxe mit einem C1-INH nicht im Vordergrund der Beurteilung, weswegen der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Lanadelumab anhand eines placebokontrollierten Vergleichs seitens der Zulassungsbehörden als adäquat erachtet wurde. Im Zuge der Bestätigung des Orphan Drug Status wurde zudem eine vergleichende Beurteilung gegenüber den zugelassenen Therapiealternativen einschl. C1-INH seitens des COMP anhand vorgelegter indirekter Vergleiche durchgeführt: Es wurde abschließend festgestellt, dass Lanadelumab von relevantem Zusatznutzen für die betroffenen Patienten mit dieser seltenen Erkrankung ist, auch wenn mit den verfügbaren Arzneimitteln mit dem Wirkstoff C1-INH zufriedenstellende Therapien zur Behandlung der Erkrankung in der EU zugelassen sind (5).

Für die Beantwortung der spezifischen Fragestellung der erneuten Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lanadelumab durch den G-BA wurde daher neue vergleichende klinische Evidenz generiert, wobei keine Randomisierung sondern eine Adjustierung der Interventionsgruppen nach zuvor systematisch identifizierten Confoundern erfolgte. Durch diese Methodik wird eine Annäherung der Evidenzgüte der vorgelegten nicht-randomisierten vergleichenden Studie PATCH an eine randomisierte Studiendurchführung erreicht, sodass eine strukturelle Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen angenommen werden kann.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95% - Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation TAKHZYRO® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: Juli 2020]. 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-279. 2018.
3. Shire Services BVBA. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: Oktober 2020]. 2020.
4. CSL Behring GmbH. Fachinformation Berinert 2000/3000® [Stand: Februar 2020]. 2020.
5. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product [Stand: 26.10.2018]. 2018.
6. Dyax Corp. Clinical Trial Protocol: DX-2930-03 (Amendment 3.0; 09.01.2017) - HELP Study™: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2017.
7. Dyax Corp. Clinical Study Report: DX-2930-03 (14.09.2017) - HELP Study®: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2017.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. 2021.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Version 1.1. 2020.
10. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010 [updated 28.12.2010. Available from:
[https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//\[*\]@attr_id=%27bgbl110s2324.pdf%27\]#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D_1537863484720](https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBI&bk=Bundesanzeiger_BGBI&start=//[*]@attr_id=%27bgbl110s2324.pdf%27]#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl110s2324.pdf%27%5D_1537863484720).

11. Takeda GmbH. PATCH Study Report: PATient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro® vs. Cinryze® based on CHANGE and HELP studies (PATCH) according to IQWiG methodology. 2021.
12. Takeda GmbH. Statistical Analysis Plan (SAP): PATCH (Patient level comparison of Efficacy and Safety of Takhzyro® vs. Cinryze® based on HELP and CHANGE studies). 2020.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lanadelumab vom 1. August 2019. 2019.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lanadelumab vom 1. August 2019. 2019.
15. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. Leitlinie: Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. Allergo J Int. 2019;28(1):16-29.
16. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. The American journal of medicine. 2006;119(3):267-74.
17. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelty in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. J Investig Allergol Clin Immunol. 2016;26(4):212-21.
18. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. The Journal of allergy and clinical immunology. 2012;130(3):692-7.
19. Caballero T, Aygoren-Pursun E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. Allergy and asthma proceedings. 2013;34:1-7.
20. European Commission. Commission Implementing Decision of 22.11.2018 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Takhzyro - lanadelumab", an orphan medicinal product for human use. 2018.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll zur Mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 VerfO zum Wirkstoff Lanadelumab vom 11. Juni 2019. 2019.
22. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. Orphanet journal of rare diseases. 2014;9:99.

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020.
24. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*. 2006;94(4):451-5.
25. Lefebvre C ME GJ. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011/2011.
26. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N, Hausner E, Sauerland S, Haynes RB. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods*. 2020;11(5):617-26.
27. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*. 2004;94(3):361-6.
28. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Bmj*. 2010;340:c332.
29. Hahn J, Trainotti S, Wigand MC, Schuler PJ, Hoffmann TK, Greve J. Prospective Analysis in Patients With HAE Under Prophylaxis With Lanadelumab: A Real-life Experience. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(10):978-83.
30. Dyax Corp. HAE Attack Assessment and Reporting Procedures (HAARP). 2015.
31. ViroPharma. Protocol LEVP2006-4: CHANGE 3 Trial (C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema Nanofiltration Generation evaluating Efficacy): Open-Label Use of C1 Esterase Inhibitor (Human) for the Prophylactic Treatment to Prevent Hereditary Angioedema (HAE) Attacks and as Treatment in Acute HAE Attacks. 2006.
32. Hahn J. Studienbeschreibung zu Hahn et al, 2020: "Prospective Analysis in Patients With HAE Under Prophylaxis With Lanadelumab: A Real-life Experience". 2020.
33. Hahn J. Datentabellen für Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe zu Hahn et al, 2020: "Prospective Analysis in Patients With HAE Under Prophylaxis With Lanadelumab: A Real-life Experience". 2020.
34. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98.
35. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71(8):1203-9.

36. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30.
37. Moxie GmbH. Produktinformation "Angioedema Quality of Life Instrument (AE-QoL)" 2019 [Available from: <http://moxie-gmbh.de/medizinische-produkte/4/angioedema-quality-of-life-instrument-ae-qol>].
38. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Boysen HB, et al. Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1699-707.
39. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Brautigam M, Canvin J, et al. Effect of omalizumab on angioedema in H1 -antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria patients: results from X-ACT, a randomized controlled trial. *Allergy*. 2016;71(8):1135-44.
40. Weller K, Kruger R, Maurer M, Magerl M. Subcutaneous self-injections of C1 inhibitor: an effective and safe treatment in a patient with hereditary angio-oedema. *Clinical and experimental dermatology*. 2015;41(1):91-3.
41. Weller K, Maurer M, Fridman M, Supina D, Schranz J, Magerl M. Health-related quality of life with hereditary angioedema following prophylaxis with subcutaneous C1-inhibitor with recombinant hyaluronidase. *Allergy and asthma proceedings*. 2017;38(2):143-51.
42. Staubach P, Metz M, Chapman-Rothe N, Sieder C, Brautigam M, Maurer M, et al. Omalizumab rapidly improves angioedema-related quality of life in adult patients with chronic spontaneous urticaria: X-ACT study data. *Allergy*. 2018;73(3):576-84.
43. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868-87.
44. Dyax Corp. PRO Report/Primary Objectives: HELP Study®. 2017.
45. Banerji A. Correction to Banerji et al., 2018. *Jama*. 2019;321(16):1636.
46. Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. *The New England journal of medicine*. 2017;376(8):717-28.
47. Lumry WR, Weller K, Magerl M, Banerji A, Longhurst HJ, Riedl MA, et al. Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. *Allergy*. 2020.
48. Riedl MA, Maurer M, Bernstein JA, Banerji A, Longhurst HJ, Li HH, et al. Lanadelumab demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary angioedema attacks. *Allergy*. 2020;75(11):2879-87.

49. ClinicalTrials.gov. 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) 2019 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02586805>].
50. EU Clinical Trials Register. 2015-003943-20 - HELP-Study®: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 for Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) 2021 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003943-20].
51. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT02586805 - HELP Study (TM): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) 2018 [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586805>].
52. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. DRKS00010438 - HELP Study (TM): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) 2019 [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010438>].
53. Takeda GmbH. Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-02-01-D-420) 2019 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/436/>].
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung 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. 2019.
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lanadelumab (hereditäres Angioödem) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2019.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Amendment zur Nutzenbewertung 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. 2019.
57. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, Cicardi M, Longhurst HJ, Zuraw BL, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;320(20):2108-21.
58. Dyax Corp. Appendix 16.2.4 (Demographic Data) des Clinical Study Report: DX-2930-03 (14.09.2017) - HELP Study®: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2017.

59. Dyax Corp. Statistische Nachberechnungen DX-2930-03. 2018.
60. Dyax Corp. Statistische Nachberechnungen DX-2930-03; PRO-Daten (EQ-5D VAS, AE-QoL). 2018.
61. Dyax Corp. Statistical Analysis Plan (Amendment 1.0); HELP Study™: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 for Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2017.
62. Dyax Corp. PRO Statistical Analysis Plan. 2017.
63. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *The American journal of medicine*. 2012;125(9):938 e1-7.
64. Levy DS, Farkas H, Riedl MA, Hsu FI, Brooks JP, Cicardi M, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous C1-inhibitor in women with hereditary angioedema: subgroup analysis from an open-label extension of a phase 3 trial. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;16:8.
65. Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Cicardi M, Bork K, Grattan C, et al. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1793-802 e2.
66. Bernstein JA, Schwartz L, Yang W, Baker J, Anderson J, Farkas H, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous C1-inhibitor in older patients with hereditary angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2020;125(3):334-40.e1.
67. Lumry WR, Zuraw B, Cicardi M, Craig T, Anderson J, Banerji A, et al. Long-term health-related quality of life in patients treated with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for the prevention of hereditary angioedema attacks: findings from the COMPACT open-label extension study. *Orphanet journal of rare diseases*. 2021;16(1):86.
68. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited. HELP (DX-2930-03): Post-hoc Auswertung 2020.
69. clinicalTrials.gov. HELP Study Extension™: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2020 [Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741596>].
70. EU Clinical Trials Register. HELP Study Extension™: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2021 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005255-27].

71. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Long-term Safety and Efficacy Study of DX-2930 (SHP643) to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02741596>].
72. clinicalTrials.gov. LEVP2006-4 CHANGE 3 Trial (C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema Nanofiltration Generation Evaluating Efficacy): Open-Label Use of C1INH-nf (Human) for the Prophylactic Treatment to Prevent HAE Attacks and as Treatment in Acute HAE Attacks. 2014 [Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462709>].
73. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. WHO ICTRP: Open-Label C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Prevention of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00462709>].
74. clinicalTrials.gov. An Open-label, Randomized Study to Evaluate the Long-term Clinical Safety and Efficacy of Subcutaneous Administration of Human Plasma-derived C1-esterase Inhibitor in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. 2018 [Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316353>].
75. EU Clinical Trials Register. An open-label, randomized study to evaluate the long-term clinical safety and efficacy of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema. 2021 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001054-42].
76. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT02316353. A Study to Evaluate the Long-term Clinical Safety and Efficacy of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema. [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316353>].
77. WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. 2014-001054-42. A study to evaluate the long-term clinical safety and efficacy of subcutaneously administered C1-esterase inhibitor in the prevention of hereditary angioedema [Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001054-42-DE>].
78. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. The New England journal of medicine. 2010;363(6):513-22.
79. Dyax Corp. Clinical Trial Protocol: DX-2930-04, HELP Study ExtensionTM: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2017.

80. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *Bmj*. 2019;367:15657.
81. Dyax Corp (a Takeda company). Clinical Study Report (Final Report): DX-2930-04, HELP Study Extension™: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). 2020.
82. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2011;20(10):1727-36.
83. Ludwig K, Graf von der Schulenburg JM, Greiner W. German Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(6):663-74.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-152: Suchstrategie Cochrane - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Angioedemas, Hereditary/	117
2	(heredit* adj3 (angio?edem* or angio-?edem*)).mp.	395
3	(heredit* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	2
4	((C1 adj3 inhibitor deficienc*) or (C 1 adj3 inhibitor deficienc*)).mp.	38
5	HAE.mp.	360
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	451
7	Lanadelumab.mp.	44
8	Takhzyro.mp.	1
9	(DX-2930 or DX 2930 or DX2930).mp.	22
10	(SHP-643 or SHP 643 or SHP643).mp.	6
11	(TAK-743 or TAK 743 or TAK743).mp.	1
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	58
13	6 and 12	53

Tabelle 4-153: Suchstrategie Medline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (25) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Angioedemas, Hereditary/	1175
2	(heredit* adj3 (angio?edem* or angio-?edem*)).mp.	2350
3	(heredit* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	305
4	((C1 adj3 inhibitor deficienc*) or (C 1 adj3 inhibitor deficienc*)).mp.	690
5	HAE.mp.	2351
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4093
7	Lanadelumab.mp.	46
8	Takhzyro.mp.	4
9	(DX-2930 or DX 2930 or DX2930).mp.	5
10	(SHP-643 or SHP 643 or SHP643).mp.	1
11	(TAK-743 or TAK 743 or TAK743).mp.	0
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	47
13	6 and 12	41
14	limit 13 to (english or german)	39
15	randomized controlled trial.pt.	523751
16	controlled clinical trial.pt.	94082
17	randomi#ed.ab.	609920
18	placebo.ab.	215311
19	clinical trials as topic.sh.	194813
20	randomly.ab.	351488
21	trial.ti.	234697
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1385930
23	exp animals/ not humans.sh.	4791365
24	22 not 23	1277869
25	randomized controlled trial.pt.	523751
26	randomi#ed.mp.	922152
27	placebo*.mp.	236700

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (25) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
28	25 or 26 or 27	993359
29	14 and 24	9
30	14 and 28	9
31	29 or 30	9

Tabelle 4-154: Suchstrategie Embase – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp angioneurotic edema/	21470
2	(heredit* adj3 (angio ?edem* or angio-?edem*)).mp.	4235
3	(heredit* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	303
4	((C1 adj3 inhibitor deficienc*) or (C 1 adj3 inhibitor deficienc*)).mp.	1180
5	HAE.mp.	4605
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	23589
7	lanadelumab/	193
8	Lanadelumab.mp.	202
9	Takhzyro.mp.	25
10	(DX-2930 or DX 2930 or DX2930).mp.	43
11	(SHP-643 or SHP 643 or SHP643).mp.	5
12	(TAK-743 or TAK 743 or TAK743).mp.	0
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	225
14	6 and 13	199
15	14 not Medline.cr.	196
16	limit 15 to (english or german)	193
17	random*.tw.	1643439
18	placebo*.mp.	472889
19	double-blind*.tw.	219409
20	17 or 18 or 19	1904738
21	16 and 20	72

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist identisch mit der in Anhang 4-A1 dargestellten Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. An dieser Stelle wird die Suchstrategie nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

Tabelle 4-155: Suchstrategie Cochrane – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Angioedemas, Hereditary/	117
2	(heredit* adj3 (angio?edem* or angio-?edem*)).mp.	395
3	(heredit* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	2
4	((C1 adj3 inhibitor deficienc*) or (C 1 adj3 inhibitor deficienc*)).mp.	38
5	HAE.mp.	360
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	451
7	exp Complement C1 Inactivator Proteins/	112
8	exp Complement C1 Inhibitor Protein/	85
9	((C1 or C-1 or C 1 or C1s or C1-s or C1 s or C-1-s or C 1 s or C-1 s or C 1-s) adj1 Inhibit*).mp.	309
10	(C1-INH or C1 INH or C-1-INH or C 1 INH or C-1 INH or C 1-INH or C1INH).mp.	225
11	((C1-Esterase or C1 Esterase or C-1-Esterase or C 1 Esterase or C-1 Esterase or C 1-Esterase) adj2 Inhibit*).mp.	152
12	(C1-Inactivator or C1 Inactivator or C-1-Inactivator or C 1 Inactivator or C-1 Inactivator or C 1-Inactivator).mp.	71
13	(serin-protease-inhibit* or serin protease inhibit* or serin-protease inhibit* or serin protease-inhibit*).mp.	0
14	(Serp1n G1 or SERPING1).mp.	9
15	(Cinryze or Berinert or Haegarda or Rhucin or Ruconest).mp.	67
16	(SHP616 or SHP-616 or SHP 616 or CE1145 or CE-1 145 or CE 1 145 or CSL830 or CSL-830 or CSL 830).mp.	14
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 14 or 15 or 16	383
18	6 and 17	255

Tabelle 4-156: Suchstrategie Medline – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (25) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Angioedemas, Hereditary/	1175
2	(heredit* adj3 (angio?edem* or angio-?edem*)).mp.	2350
3	(heredit* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	305
4	((C1 adj3 inhibitor deficienc*) or (C 1 adj3 inhibitor deficienc*)).mp.	690
5	HAE.mp.	2351
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4093
7	exp Complement C1 Inactivator Proteins/	2768
8	exp Complement C1 Inhibitor Protein/	1167
9	((C1 or C-1 or C 1 or C1s or C1-s or C1 s or C-1-s or C 1 s or C-1 s or C 1-s) adj1 Inhibit*).mp.	3074
10	(C1-INH or C1 INH or C-1-INH or C 1 INH or C-1 INH or C 1-INH or C1INH).mp.	1471
11	((C1-Esterase or C1 Esterase or C-1-Esterase or C 1 Esterase or C-1 Esterase or C 1-Esterase) adj2 Inhibit*).mp.	1124
12	(C1-Inactivator or C1 Inactivator or C-1-Inactivator or C 1 Inactivator or C-1 Inactivator or C 1-Inactivator).mp.	2066
13	(serin-protease-inhibit* or serin protease inhibit* or serin-protease inhibit* or serin protease-inhibit*).mp.	13
14	(Serp1n G1 or SERPING1).mp.	532
15	(Cinryze or Berinert or Haegarda or Rhucin or Ruconest).mp.	114
16	(SHP616 or SHP-616 or SHP 616 or CE1145 or CE-1145 or CE 1145 or CSL830 or CSL-830 or CSL 830).mp.	2
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 14 or 15 or 16	4574
18	6 and 17	2074
19	limit 18 to (english or german)	1883
20	randomized controlled trial.pt.	523751
21	controlled clinical trial.pt.	94082
22	randomi#ed.ab.	609920
23	placebo.ab.	215311
24	clinical trials as topic.sh.	194813
25	randomly.ab.	351488
26	trial.ti.	234697

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (25) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
27	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	1385930
28	exp animals/ not humans.sh.	4791365
29	27 not 28	1277869
30	randomized controlled trial.pt.	523751
31	randomi#ed.mp.	922152
32	placebo*.mp.	236700
33	30 or 31 or 32	993359
34	19 and 29	149
35	19 and 33	120
36	34 or 35	157

Tabelle 4-157: Suchstrategie Embase – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp angioneurotic edema/	21470
2	(heredit* adj3 (angio?edem* or angio-?edem*)).mp.	4235
3	(heredit* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	303
4	((C1 adj3 inhibitor deficienc*) or (C 1 adj3 inhibitor deficienc*)).mp.	1180
5	HAE.mp.	4605
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	23589
7	exp complement component C1s inhibitor/	5128
8	((C1 or C-1 or C 1 or C1s or C1-s or C1 s or C-1-s or C 1 s or C-1 s or C 1-s) adj1 Inhibit*).mp.	6872
9	(C1-INH or C1 INH or C-1-INH or C 1 INH or C-1 INH or C 1-INH or C1INH).mp.	2797
10	((C1-Esterase or C1 Esterase or C-1-Esterase or C 1 Esterase or C-1 Esterase or C 1-Esterase) adj2 Inhibit*).mp.	1966
11	(C1-Inactivator or C1 Inactivator or C-1-Inactivator or C 1 Inactivator or C-1 Inactivator or C 1-Inactivator).mp.	195
12	(serin-protease-inhibit* or serin protease inhibit* or serin-protease inhibit* or serin protease-inhibit*).mp.	47
13	(Serp1n G1 or SERPING1).mp.	498
14	(Cinryze or Berinert or Haegarda or Rhucin or Ruconest).mp.	792
15	(SHP616 or SHP-616 or SHP 616 or CE1145 or CE-1145 or CE 1145 or CSL830 or CSL-830 or CSL 830).mp.	14
16	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 13 or 14 or 15	7857
17	6 and 16	4711
18	17 not Medline.cr.	4388
19	limit 18 to (english or german)	4137
20	random*.tw.	1643439
21	placebo*.mp.	472889
22	double-blind*.tw.	219409
23	20 or 21 or 22	1904738
24	19 and 23	430

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Tabelle 4-158: Suchstrategie Cochrane – Nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Angioedemas, Hereditary/	117
2	(heredit* adj3 (angio?edem* or angio-?edem*)).mp.	395
3	(heredit* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	2
4	((C1 adj3 inhibitor deficienc*) or (C 1 adj3 inhibitor deficienc*)).mp.	38
5	HAE.mp.	360
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	451
7	Lanadelumab.mp.	44
8	Takhzyro.mp.	1
9	(DX-2930 or DX 2930 or DX2930).mp.	22
10	(SHP-643 or SHP 643 or SHP643).mp.	6
11	(TAK-743 or TAK 743 or TAK743).mp.	1
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	58
13	6 and 12	53

Tabelle 4-159: Suchstrategie Medline – Nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Angioedemas, Hereditary/	1175
2	(heredit* adj3 (angio?edem* or angio-?edem*)).mp.	2350
3	(heredit* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	305
4	((C1 adj3 inhibitor deficienc*) or (C 1 adj3 inhibitor deficienc*)).mp.	690
5	HAE.mp.	2351
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4093
7	Lanadelumab.mp.	46
8	Takhzyro.mp.	4
9	(DX-2930 or DX 2930 or DX2930).mp.	5
10	(SHP-643 or SHP 643 or SHP643).mp.	1
11	(TAK-743 or TAK 743 or TAK743).mp.	0
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	47
13	6 and 12	41
14	limit 13 to (english or german)	39
Aufgrund der geringen Anzahl an identifizierten Publikationen in der Medline-Datenbank wurde keine weitere Einschränkung der Suche auf weitere klinische Studien mit Hilfe des Waffenschmidt Filters (26) vorgenommen.		

Tabelle 4-160: Suchstrategie Embase – Nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp angioneurotic edema/	21470
2	(heredit* adj3 (angio?edem* or angio-?edem*)).mp.	4235
3	(heredit* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	303
4	((C1 adj3 inhibitor deficienc*) or (C 1 adj3 inhibitor deficienc*)).mp.	1180
5	HAE.mp.	4605
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	23589
7	lanadelumab/	193
8	Lanadelumab.mp.	202
9	Takhzyro.mp.	25
10	(DX-2930 or DX 2930 or DX2930).mp.	43
11	(SHP-643 or SHP 643 or SHP643).mp.	5
12	(TAK-743 or TAK 743 or TAK743).mp.	0
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	225
14	6 and 13	199
15	14 not Medline.cr.	196
16	limit 15 to (english or german)	193
Aufgrund der geringen Anzahl an identifizierten Publikationen in der Medline-Datenbank wurde keine weitere Einschränkung der Suche auf weitere klinische Studien mit Hilfe des Waffenschmidt Filters (26) vorgenommen.		

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-161: Suchstrategie Cochrane – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Angioedemas, Hereditary/	117
2	(heredit* adj3 (angio?edem* or angio-?edem*)).mp.	395
3	(heredit* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	2
4	((C1 adj3 inhibitor deficienc*) or (C 1 adj3 inhibitor deficienc*)).mp.	38
5	HAE.mp.	360
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	451
7	Lanadelumab.mp.	44
8	Takhzyro.mp.	1
9	(DX-2930 or DX 2930 or DX2930).mp.	22
10	(SHP-643 or SHP 643 or SHP643).mp.	6
11	(TAK-743 or TAK 743 or TAK743).mp.	1
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	58
13	6 and 12	53

Tabelle 4-162: Suchstrategie Medline – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Angioedemas, Hereditary/	1175
2	(heredit* adj3 (angio?edem* or angio-?edem*)).mp.	2350
3	(heredit* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	305
4	((C1 adj3 inhibitor deficienc*) or (C 1 adj3 inhibitor deficienc*)).mp.	690
5	HAE.mp.	2351
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4093
7	Lanadelumab.mp.	46
8	Takhzyro.mp.	4
9	(DX-2930 or DX 2930 or DX2930).mp.	5
10	(SHP-643 or SHP 643 or SHP643).mp.	1
11	(TAK-743 or TAK 743 or TAK743).mp.	0
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	47
13	6 and 12	41
14	limit 13 to (english or german)	39
Aufgrund der geringen Anzahl an identifizierten Publikationen in der Medline-Datenbank wurde keine weitere Einschränkung der Suche auf weitere klinische Studien mit Hilfe des Waffenschmidt Filters (26) vorgenommen.		

Tabelle 4-163: Suchstrategie Embase – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp angioneurotic edema/	21470
2	(heredit* adj3 (angio?edem* or angio-?edem*)).mp.	4235
3	(heredit* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	303
4	((C1 adj3 inhibitor deficienc*) or (C 1 adj3 inhibitor deficienc*)).mp.	1180
5	HAE.mp.	4605
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	23589
7	lanadelumab/	193
8	Lanadelumab.mp.	202
9	Takhzyro.mp.	25
10	(DX-2930 or DX 2930 or DX2930).mp.	43
11	(SHP-643 or SHP 643 or SHP643).mp.	5
12	(TAK-743 or TAK 743 or TAK743).mp.	0
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	225
14	6 and 13	199
15	14 not Medline.cr.	196
16	limit 15 to (english or german)	193
Aufgrund der geringen Anzahl an identifizierten Publikationen in der Medline-Datenbank wurde keine weitere Einschränkung der Suche auf weitere klinische Studien mit Hilfe des Waffenschmidt Filters (26) vorgenommen.		

Tabelle 4-164: Suchstrategie Cochrane – Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Angioedemas, Hereditary/	117
2	(heredit* adj3 (angio?edem* or angio-?edem*)).mp.	395
3	(heredit* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	2
4	((C1 adj3 inhibitor deficienc*) or (C 1 adj3 inhibitor deficienc*)).mp.	38
5	HAE.mp.	360
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	451
7	exp Complement C1 Inactivator Proteins/	112
8	exp Complement C1 Inhibitor Protein/	85
9	((C1 or C-1 or C 1 or C1s or C1-s or C1 s or C-1-s or C 1 s or C-1 s or C 1-s) adj1 Inhibit*).mp.	309
10	(C1-INH or C1 INH or C-1-INH or C 1 INH or C-1 INH or C 1-INH or C1INH).mp.	225
11	((C1-Esterase or C1 Esterase or C-1-Esterase or C 1 Esterase or C-1 Esterase or C 1-Esterase) adj2 Inhibit*).mp.	152
12	(C1-Inactivator or C1 Inactivator or C-1-Inactivator or C 1 Inactivator or C-1 Inactivator or C 1-Inactivator).mp.	71
13	(serin-protease-inhibit* or serin protease inhibit* or serin-protease inhibit* or serin protease-inhibit*).mp.	0
14	(Serp1n G1 or SERPING1).mp.	9
15	(Cinryze or Berinert or Haegarda or Rhucin or Ruconest).mp.	67
16	(SHP616 or SHP-616 or SHP 616 or CE1145 or CE-1145 or CE 1145 or CSL830 or CSL-830 or CSL 830).mp.	14
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 14 or 15 or 16	383
18	6 and 17	255

Tabelle 4-165: Suchstrategie Medline – Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (25) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24) Filter für kontrollierte nicht randomisierte Studien nach Waffenschmidt 2020 (26)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Angioedemas, Hereditary/	1175
2	(heredit* adj3 (angio?edem* or angio-?edem*)).mp.	2350
3	(heredit* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	305
4	((C1 adj3 inhibitor deficienc*) or (C 1 adj3 inhibitor deficienc*)).mp.	690
5	HAE.mp.	2351
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	4093
7	exp Complement C1 Inactivator Proteins/	2768
8	exp Complement C1 Inhibitor Protein/	1167
9	((C1 or C-1 or C 1 or C1s or C1-s or C1 s or C-1-s or C 1 s or C-1 s or C 1-s) adj1 Inhibit*).mp.	3074
10	(C1-INH or C1 INH or C-1-INH or C 1 INH or C-1 INH or C 1-INH or C1INH).mp.	1471
11	((C1-Esterase or C1 Esterase or C-1-Esterase or C 1 Esterase or C-1 Esterase or C 1-Esterase) adj2 Inhibit*).mp.	1124
12	(C1-Inactivator or C1 Inactivator or C-1-Inactivator or C 1 Inactivator or C-1 Inactivator or C 1-Inactivator).mp.	2066
13	(serin-protease-inhibit* or serin protease inhibit* or serin-protease inhibit* or serin protease-inhibit*).mp.	13
14	(Serp1n G1 or SERPING1).mp.	532
15	(Cinryze or Berinert or Haegarda or Rhucin or Ruconest).mp.	114
16	(SHP616 or SHP-616 or SHP 616 or CE1145 or CE-1145 or CE 1145 or CSL830 or CSL-830 or CSL 830).mp.	2
17	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 14 or 15 or 16	4574
18	6 and 17	2074
19	limit 18 to (english or german)	1883
20	randomized controlled trial.pt.	523751
21	controlled clinical trial.pt.	94082
22	randomi#ed.ab.	609920

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (25) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24) Filter für kontrollierte nicht randomisierte Studien nach Waffenschmidt 2020 (26)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
23	placebo.ab.	215311
24	clinical trials as topic.sh.	194813
25	randomly.ab.	351488
26	trial.ti.	234697
27	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	1385930
28	exp animals/ not humans.sh.	4791365
29	27 not 28	1277869
30	randomized controlled trial.pt.	523751
31	randomi#ed.mp.	922152
32	placebo*.mp.	236700
33	30 or 31 or 32	993359
34	19 and 29	149
35	19 and 33	120
36	34 or 35	157
37	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/	5752065
38	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.	7572928
39	37 or 38	9953952
40	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/	8682704
41	history.fs. or case report.mp.	632023
42	40 or 41	9231720
43	39 not 42	7707712
44	19 and 43	483
45	44 or 36	559

Tabelle 4-166: Suchstrategie Embase – Weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24) Filter für kontrollierte nicht randomisierte Studien (in Medline) nach Waffenschmidt 2020 (in Embase adaptiert) (26)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp angioneurotic edema/	21470
2	(heredit* adj3 (angio?edem* or angio-?edem*)).mp.	4235
3	(heredit* adj3 angioneurotic ?edema?).mp.	303
4	((C1 adj3 inhibitor deficienc*) or (C 1 adj3 inhibitor deficienc*)).mp.	1180
5	HAE.mp.	4605
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	23589
7	exp complement component C1s inhibitor/	5128
8	((C1 or C-1 or C 1 or C1s or C1-s or C1 s or C-1-s or C 1 s or C-1 s or C 1-s) adj1 Inhibit*).mp.	6872
9	(C1-INH or C1 INH or C-1-INH or C 1 INH or C-1 INH or C 1-INH or C1INH).mp.	2797
10	((C1-Esterase or C1 Esterase or C-1-Esterase or C 1 Esterase or C-1 Esterase or C 1-Esterase) adj2 Inhibit*).mp.	1966
11	(C1-Inactivator or C1 Inactivator or C-1-Inactivator or C 1 Inactivator or C-1 Inactivator or C 1-Inactivator).mp.	195
12	(serin-protease-inhibit* or serin protease inhibit* or serin-protease inhibit* or serin protease-inhibit*).mp.	47
13	(Serp1n G1 or SERPING1).mp.	498
14	(Cinryze or Berinert or Haegarda or Rhucin or Ruconest).mp.	792
15	(SHP616 or SHP-616 or SHP 616 or CE1145 or CE-1145 or CE 1145 or CSL830 or CSL-830 or CSL 830).mp.	14
16	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 13 or 14 or 15	7857
17	6 and 16	4711
18	17 not Medline.cr.	4388
19	limit 18 to (english or german)	4137
20	random*.tw.	1643439
21	placebo*.mp.	472889
22	double-blind*.tw.	219409

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	22.02.2021	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24) Filter für kontrollierte nicht randomisierte Studien (in Medline) nach Waffenschmidt 2020 (in Embase adaptiert) (26)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
23	20 or 21 or 22	1904738
24	19 and 23	430
25	exp cohort analysis/ or exp epidemiology/ or exp clinical trial/ or exp evaluation study/ or exp statistics/	5574226
26	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.	8955829
27	25 or 26	11626239
28	(animal/ not human/) or letter/ or editorial/ or exp "systematic review (topic)"/ or exp "systematic review"/ or meta analysis/ or consensus/ or exp practice guideline/	3823677
29	history.fs. or case report.mp.	2632922
30	28 or 29	6189331
31	27 not 30	10046750
32	19 and 31	1226
34	32 or 24	1407

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	lina gliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-167: Suchstrategie *clinicaltrials.gov* - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	22.02.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	LANADELUMAB OR TAKHZYRO OR DX-2930 OR (DX 2930) OR DX2930 OR (DX AND 2930) OR SHP-643 OR (SHP 643) OR SHP643 OR (SHP AND 643) OR TAK-743 OR (TAK 743) OR TAK743 OR (TAK AND 743) [<i>Advanced Search, Other Terms</i>]
Treffer	21

Tabelle 4-168: Suchstrategie EU Clinical Trials Register - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.02.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	LANADELUMAB OR TAKHZYRO OR DX-2930 OR (DX 2930) OR DX2930 OR (DX AND 2930) OR SHP-643 OR (SHP 643) OR SHP643 OR (SHP AND 643) OR TAK-743 OR (TAK 743) OR TAK743 OR (TAK AND 743) [SearchTerm]
Treffer	8

Tabelle 4-169: Suchstrategie WHO ICTRP - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	22.02.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	LANADELUMAB OR TAKHZYRO OR DX-2930 OR (DX 2930) OR DX2930 OR (DX AND 2930) OR SHP-643 OR (SHP 643) OR SHP643 OR (SHP AND 643) OR TAK-743 OR (TAK 743) OR TAK743 OR (TAK AND 743) [SearchTerm]
Treffer	32

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche ist identisch mit der in Anhang 4-B1 dargestellten Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. An dieser Stelle wird die Suchstrategie nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

Tabelle 4-170: Suchstrategie *clinicaltrials.gov* – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	22.02.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	(C-1 INHIBITOR) OR (C1 INHIBITOR) OR (C1 AND INHIBITOR) OR (C1-ESTERASE-INHIBITOR) OR (C 1 INH) OR (C1 AND INH) OR (C1-INH) OR (C1 INACTIVATOR) OR (SERINPROTEASE INHIBITOR) OR CINRYZE OR (SERPIN AND G1) OR CSL830 [<i>Advanced Search, Other Terms</i>]
Treffer	318

Tabelle 4-171: Suchstrategie EU Clinical Trials Register – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.02.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(C1 INHIBITOR) OR (C1-INHIBITOR) OR (C 1 INH) OR (C1 INH) OR (C1INH) OR (C1-INH) OR (C1 ESTERASEINHIBITOR) OR (C1-ESTERASE INHIBITOR) OR (C1-ESTERASE-INHIBITOR) OR (C 1 INACTIVATOR) OR (SERPIN G1) OR BERINERT OR RUCONEST OR CINRYZE [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	94

Tabelle 4-172: Suchstrategie WHO ICTRP – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	22.02.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	C1 S INHIBITOR OR C1 INHIBITOR OR C1 -INHIBITOR OR C1 AND INHIBITOR OR COMPLEMENT C1 INHIBITOR PROTEIN OR COMPLEMENT C1 INACTIVATOR PROTEINS OR C1 -INH OR C1 ESTERASE INHIBITOR OR C 1 ESTERASE INHIBITOR OR C1 -ESTERASE-INHIBITOR OR C1 INACTIVATOR OR C 1 INACTIVATOR OR SERPIN AND G1 OR SERPIN G1 OR SERPING1 OR BERINERT OR RUCONEST OR CINRYZE OR CSL830 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	231

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Tabelle 4-173: Suchstrategie clinicaltrials.gov – nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	22.02.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	LANADELUMAB OR TAKHZYRO OR DX-2930 OR (DX 2930) OR DX2930 OR (DX AND 2930) OR SHP-643 OR (SHP 643) OR SHP643 OR (SHP AND 643) OR TAK-743 OR (TAK 743) OR TAK743 OR (TAK AND 743) [<i>Advanced Search, Other Terms</i>]
Treffer	21

Tabelle 4-174: Suchstrategie EU Clinical Trial Register – nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.02.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	LANADELUMAB OR TAKHZYRO OR DX-2930 OR (DX 2930) OR DX2930 OR (DX AND 2930) OR SHP-643 OR (SHP 643) OR SHP643 OR (SHP AND 643) OR TAK-743 OR (TAK 743) OR TAK743 OR (TAK AND 743) [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	8

Tabelle 4-175: Suchstrategie WHO ICTRP – nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	22.02.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	LANADELUMAB OR TAKHZYRO OR DX-2930 OR (DX 2930) OR DX2930 OR (DX AND 2930) OR SHP-643 OR (SHP 643) OR SHP643 OR (SHP AND 643) OR TAK-743 OR (TAK 743) OR TAK743 OR (TAK AND 743) [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	32

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist identisch mit der in Anhang 4-B3 dargestellten Suche nach nicht-randomisierten vergleichenden Studien. An dieser Stelle wird die Suchstrategie nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

Tabelle 4-176: Suchstrategie clinicaltrials.gov – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	22.02.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	(C-1 INHIBITOR) OR (C1 INHIBITOR) OR (C1 AND INHIBITOR) OR (C1 - ESTERASE-INHIBITOR) OR (C 1 INH) OR (C1 AND INH) OR (C1-INH) OR (C1 INACTIVATOR) OR (SERIN PROTEASE INHIBITOR) OR CINRYZE OR (SERPIN AND G1) OR CSL830 [<i>Advanced Search, Other Terms</i>]
Treffer	318

Tabelle 4-177: Suchstrategie EU Clinical Trials Register – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22.02.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(C1 INHIBITOR) OR (C1-INHIBITOR) OR (C 1 INH) OR (C1 INH) OR (C1INH) OR (C1-INH) OR (C1 ESTERASEINHIBITOR) OR (C1-ESTERASE INHIBITOR) OR (C1-ESTERASE-INHIBITOR) OR (C 1 INACTIVATOR) OR (SERPIN G1) OR BERINERT OR RUCONEST OR CINRYZE [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	94

Tabelle 4-178: Suchstrategie clinicaltrials.gov – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	22.02.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	C1 S INHIBITOR OR C1 INHIBITOR OR C1-INHIBITOR OR C1 AND INHIBITOR OR COMPLEMENT C1 INHIBITOR PROTEIN OR COMPLEMENT C1 INACTIVATOR PROTEINS OR C1-INH OR C1 ESTERASE INHIBITOR OR C 1 ESTERASE INHIBITOR OR C1-ESTERASE-INHIBITOR OR C1 INACTIVATOR OR C 1 INACTIVATOR OR SERPIN AND G1 OR SERPIN G1 OR SERPING1 OR BERINERT OR RUCONEST OR CINRYZE OR CSL830 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	231

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-179: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Jain G, Sussman G, Lumry WR, Lu P, Lewis H, Maurer M. <i>Lanadelumab improves health-related quality of life in patients with hereditary angioedema (HAE): Findings from the HELP study</i> . Allergy, asthma and clinical immunology. 2019;15(Supplement 1).	Publikationstyp
2	Yang WH, Anderson JT, Busse P, Cicardi M, Davis-Lorton M, Johnston DT, et al. <i>Efficacy of lanadelumab in the Phase 3 HELP study: exploratory analyses based on prior disease activity and prior use of C1-INH long term prophylaxis therapy</i> . Allergy, asthma and clinical immunology. 2019;15.	Publikationstyp
3	Banerji A, Busse P, Riedl M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. <i>DX-2930 in patients with hereditary angioedema-final results of a phase 1B study</i> . Journal of Clinical Immunology. 2016;36(3):240.	Publikationstyp
4	Longhurst H, Lumry W, Weller K, Magerl M, Lu P, Jain G, et al. <i>Lanadelumab improves health-related quality of life in patients with hereditary Angioedema (HAE): Findings from the HELP study</i> . Clinical and Experimental Allergy. 2018;48(11):1524-5.	Publikationstyp
5	Banerji A, Busse P, Shennak M, Lumry W, Davis-Lorton M, Wedner HJ, et al. <i>Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis</i> . The New England journal of medicine. 2017;376(8):717-28.	Studiendauer

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-180: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Lyseng-Williamson K.A. <i>Nanofiltered human C1 inhibitor concentrate (Cinryze®): in hereditary angioedema.</i> BioDrugs: Clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy. 2011;25(5):317-27.	Publikationstyp
2	Chapman R.G., Phillips M., Agostoni A. <i>C1-inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema.</i> New England Journal of Medicine. 1980;303(9):526-7.	Publikationstyp

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Tabelle 4-181: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen – nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Yang WH, Anderson JT, Busse P, Cicardi M, Davis-Lorton M, Johnston DT, et al. <i>Efficacy of lanadelumab in the Phase 3 HELP study: exploratory analyses based on prior disease activity and prior use of C1-INH long term prophylaxis therapy.</i> Allergy, asthma and clinical immunology. 2019;15	Publikationstyp

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-182: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Lumry W, Maurer M, Magerl M, Jain G, Devercelli G, Regnault A, et al. <i>LONG-TERM LANADELUMAB TREATMENT IMPROVES HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE: HELP OPEN-LABEL EXTENSION STUDY INTERIM FINDINGS</i> . Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2019;123(5 Supplement):S29.	Publikationstyp
2	Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, Banerji A, Magerl M, Cicardi M, et al. <i>A Phase 3 open-label extension study of the efficacy and safety of lanadelumab for the prevention of angioedema attacks in patients with hereditary angioedema: Trial design</i> . Allergy, asthma and clinical immunology. 2017;13(Supplement 2).	Publikationstyp

Tabelle 4-183: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Belbezier A., Boccon-Gibod I., Thanh A.D., Fain O., Bouillet L., for C. <i>Efficacy of C1 inhibitor concentrate in hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: Analysis in a French cohort</i> . Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2018;121(4):506-8.	Population
2	Zanichelli A., Azin G.M., Cristina F., Vacchini R., Caballero T. <i>Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert R) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study</i> . Orphanet journal of rare diseases. 2018;13(1):51.	Population
3	Fragnan NTML, Tolentino ALN, Borba GB, Oliveira AC, Simoes JA, Palma SMU, et al. <i>Hereditary angioedema with C1 inhibitor (C1-INH) deficit: the strength of recognition (51 cases)</i> . Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas. 2018;51(12):e7813.	Intervention
4	Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, Wuillemain WA, Edelman J, Williams-Herman D, et al. <i>Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema</i> . Allergy and asthma proceedings. 2017;38(3):216-21.	Intervention
5	Rasmussen ER, Aagaard L, Bygum A. <i>Real-life experience with long-term prophylactic C1 inhibitor concentrate treatment of patients with hereditary angioedema: Effectiveness and cost</i> . Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2016;116(5):476-7.	Publikationstyp
6	Riedl MA, Bygum A, Lumry W, Magerl M, Bernstein JA, Busse P, et al. <i>Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert</i>	Intervention

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
	<i>Registry Data. The journal of allergy and clinical immunology In practice.</i> 2016;4(5):963-71.	
7	Prior N, Remor E, Perez-Fernandez E, Caminoa M, Gomez-Traseira C, Gaya F, et al. <i>Psychometric Field Study of Hereditary Angioedema Quality of Life Questionnaire for Adults: HAE-QoL.</i> The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2016;4(3):464-73.e4.	Intervention
8	Bygum A, Martinez-Saguer I, Bas M, Rosch J, Edelman J, Rojavin M, et al. <i>Use of a C1 Inhibitor Concentrate in Adults >=65 Years of Age with Hereditary Angioedema: Findings from the International Berinert R (C1-INH) Registry.</i> Drugs & a ging. 2016;33(11):819-27.	Intervention
9	Greve J, Hahn J, Nordmann M, Schuler PJ, Bas M, Hoffmann TK, et al. <i>Nanofiltrated C1-esterase-inhibitor in the prophylactic treatment of bradykinin-mediated angioedema.</i> Transfusion. 2016;56(5):1022-9.	Intervention
10	Steiner UC, Weber-Chrysochoou C, Helbling A, Scherer K, Grendelmeier PS, Wuillemin WA. <i>Hereditary angioedema due to C1 - inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study.</i> Orphanet journal of rare diseases. 2016;11:43.	Intervention
11	Banerji A, Busse P, Christiansen SC, Li H, Lumry W, Davis-Lorton M, et al. <i>Current state of hereditary angioedema management: a patient survey.</i> Allergy and asthma proceedings. 2015;36(3):213-7.	Intervention
12	Busse P, Bygum A, Edelman J, Lumry W, Machnig T, Martinez-Saguer I, et al. <i>Safety of C1-esterase inhibitor in acute and prophylactic therapy of hereditary angioedema: findings from the ongoing international Berinert patient registry.</i> The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2015;3(2):213-9.	Intervention
13	Bygum A. <i>Hereditary angioedema - consequences of a new treatment paradigm in Denmark.</i> Acta dermato-venereologica. 2014;94(4):436-41.	Intervention
14	Read N, Lim E, Tarzi MD, Hildick-Smith P, Burns S, Fidler KJ. <i>Paediatric hereditary angioedema: a survey of UK service provision and patient experience.</i> Clinical and experimental immunology. 2014;178(3):483-8.	Endpunkte
15	Kalaria S, Craig T. <i>Assessment of hereditary angioedema treatment risks.</i> Allergy and asthma proceedings. 2013;34(6):519-22.	Intervention
16	Bork K, Hardt J. <i>Hereditary angioedema: long-term treatment with one or more injections of C1 inhibitor concentrate per week.</i> International archives of allergy and immunology. 2011;154(1):81-8.	Intervention
17	Kreuz W, Martinez-Saguer I, Aygoren-Pursun E, Rusicke E, Heller C, Klingebiel T. <i>C1-inhibitor concentrate for individual replacement therapy in patients with severe hereditary angioedema refractory to danazol prophylaxis.</i> Transfusion. 2009;49(9):1987-95.	Intervention

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
18	Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. <i>Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency</i> . The Journal of allergy and clinical immunology. 2006;117(4):904-8.	Intervention
19	Kodama J, Uchida K, Sakata T, Funakoshi F. <i>In vivo function of C1-inhibitor and pathophysiology of edema attack in patients with hereditary angioneurotic edema</i> . Advances in experimental medicine and biology. 1989;247B:79-86.	Population
20	Farkas H, Kohalmi KV, Visy B, Veszeli N, Varga L. <i>Clinical Characteristics and Safety of Plasma-Derived C1-Inhibitor Therapy in Children and Adolescents with Hereditary Angioedema-A Long-Term Survey</i> . The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2020.	Intervention
21	Rosado-Quinones AM, Zaragoza-Urdaz R. <i>Hereditary Angioedema: An Updated Experience with Patients with Angioedema in Puerto Rico</i> . Puerto Rico health sciences journal. 2019;38(4):248-54.	Intervention
22	Liu S, Wang X, Xu Y, Xu Q, Zhi Y. <i>Health-related quality of life and its risk factors in Chinese hereditary angioedema patients</i> . Orphanet journal of rare diseases. 2019;14(1):191.	Intervention
23	Apparuit M, Boissinot L, Melodie N, Weber SC, Lopez I, Chast F. <i>Assessment of patients' skills with hereditary angioedema</i> . International Journal of Clinical Pharmacy. 2017;39(1):255.	Publikationstyp
24	Chapman R.G., Phillips M., Agostoni A. <i>C1-inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema</i> . New England Journal of Medicine. 1980;303(9):526-7.	Publikationstyp
25	Levy D, Caballero T, Hussain I, Reshef A, Anderson J, Baker J, et al. <i>Long-Term Efficacy of Subcutaneous C1 Inhibitor in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema</i> . Pediatric, Allergy, Immunology, and Pulmonology. 2020;33(3):136-41.	Population
26	Fu L, Kanani A, Lacuesta G, Wasserman S, Betschel S. <i>Canadian physician survey on the medical management of hereditary angioedema</i> . Allergy, asthma and clinical immunology. 2017;13(Supplement 2).	Intervention
27	Jose J, Lehman EB, Craig T. <i>Evaluating satisfaction of patients with hereditary angioedema with their past and present treatments: Implications for future therapies</i> . Allergy and asthma proceedings. 2018;39(1):74-80.	Intervention
28	Riedl MA, Banerji A, Busse PJ, Johnston DT, Davis-Lorton MA, Patel S, et al. <i>Patient satisfaction and experience with intravenously administered C1-inhibitor concentrates in the United States</i> . Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2017;119(1):59-64.	Intervention
29	Darling M, Price ML. <i>C1 inhibitor deficiency</i> . Clinical and Experimental Dermatology. 2005;30(6):725-6.	Publikationstyp
30	Craig T, Feuersenger H, Pragst I. <i>Durability of symptom control with long-term prophylactic therapy with subcutaneous c1-inhibitor in patients with hereditary angioedema</i> . Allergy and asthma proceedings. 2020;41(6):458-9.	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
31	Reed M, Lowe D, Kuziemski K, Dursun A, Ozgul K, Foerster TM, et al. <i>Implementation of a novel DBS-based methodology to diagnose hereditary angioedema in subjects with recurrent abdominal pain of unclear etiology - the international EHA study</i> . Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020;75(SUPPL 109):62.	Publikationstyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-184: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT04590586	Amgen. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Study of Multiple Candidate Agents for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04590586	Population
2	NCT04091113	Centogene AR. 2020 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Hereditary Angioedema Kininogen Assay. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04091113	Endpunkte
3	NCT04278885	Charite University BGSIG. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Lanadelumab in FXII-associated Cold Autoinflammatory Syndrome (FACAS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04278885	Population
4	NCT04422509	Radboud University Takeda. 2020 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Lanadelumab for Treatment of COVID-19 Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04422509	Population
5	NCT02093923	Shire. 2016 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DX-2930 in Hereditary Angioedema (HAE) Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093923	Studiendauer
6	NCT03401671	Shire. 2019 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Study of Lanadelumab in Healthy Japanese and Matched Caucasian Adult Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401671	Population
7	NCT02741596	Shire. 2020 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Long-term Safety and Efficacy Study of DX-2930 (SHP643) to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741596	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT01923207	Shire Dyax Corp.. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Single Increasing Dose Study to Assess Safety and Tolerability of DX-2930 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01923207	Population
9	NCT04070326	Shire T. 2020 Aug 20. ClinicalTrials.gov: A Safety, Pharmacokinetics (PK), and Pharmacodynamics (PD) Study of Lanadelumab to Prevent Hereditary Angioedema (HAE) Attacks in Pediatric Participants of 2 Years to Less Than (<) 12 Years of Age. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04070326	Population
10	NCT04206605	Shire T. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor (C1-INH). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206605	keine Ergebnisse
11	NCT04180163	Shire T. 2020 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Lanadelumab (SHP643) in Japanese Participants With Hereditary Angioedema (HAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04180163	Studientyp
12	NCT03918239	Shire T. 2020 Dez 8. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Bioavailability of Lanadelumab (SHP643) Administered Subcutaneously With the Prefilled Syringe and the Autoinjector in Healthy Adult Volunteer Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918239	Population
13	NCT03845400	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Real-world Effectiveness of Lanadelumab in Participants With Hereditary Angioedema (HAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03845400	Studientyp
14	NCT04130191	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Real-World Long-Term Effectiveness of Lanadelumab in Participants With Hereditary Angioedema (HAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04130191	Studientyp
15	NCT04583007	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Expanded Access for the Prevention of Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) in Pediatric Participants Aged 2 to Less Than (<) 12 Years. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04583007	Population
16	NCT04460105	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Lanadelumab in Participants Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460105	Population
17	NCT04444895	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention of Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04444895	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
18	NCT04687137	Takeda. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Japan Expanded Access Program With Lanadelumab for Japanese Patients With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04687137	Studientyp
19	NCT04503603	Takeda Takeda Development Center Americas I. 2021 Jan 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Lanadelumab Administered Intravenously in Healthy Adult Volunteer Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04503603	Population
20	NCT04597944	University Hospital G. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Lanadelumab in Bradykinin Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04597944	Endpunkte
<i>EU ClinicalTrials Register</i>			
21	2018-004136-30	Charit ® - Univ. 2019 Jul 2. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Pilot Study to assess the effect of Lanadelumab on the clinical signs and symptoms of Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004136-30	Studientyp
22	2015-005255-27	Dyax Corp.. 2016 Nov 30. ClinicalTrialsRegister.eu: HELP Study Extension™: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005255-27	Studientyp
23	2019-001703-20	Dyax Corporation. 2020 Aug 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema wi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20	Intervention
24	2020-002472-12	Radboud University Medical Center. 2020 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Lanadelumab for treatment of COVID-19 disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002472-12	Population
25	2018-002093-42	Shire (Shire is now part of Takeda). 2020 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: SPRING STUDY: An Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002093-42	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
26	2019-004823-20	Takeda Development Center. 2021 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema with Normal C1-Inhibitor (C1-INH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004823-20	Studientyp
27	2019-001235-31	Universit ätsmedizin B. 2019 Nov 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Factor XII-associated cold autoinflammatory syndrome (FACAS) linked to kallikrein-kinin pathology: Proof of concept treatment with Lanadelumab (DX-2930). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001235-31	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
28	NCT04590586	Amgen. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Study of Multiple Candidate Agents for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590586	Population
29	EUCTR2018-004136-30-DE	Charit ä - Univ. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Lanadelumab tested in patients suffering from hereditary angioedema with normal C1-Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004136-30-DE	Studientyp
30	EUCTR2019-001235-31-DE	Charit ä - Univ. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: Lanadelumab in FACAS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001235-31-DE	Population
31	NCT04278885	Charite University BG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lanadelumab in FXII-associated Cold Autoinflammatory Syndrome (FACAS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04278885	Population
32	EUCTR2019-001703-20-GB	Dyax Corporation. 2020 Sep 15. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-GB	Intervention
33	EUCTR2019-001703-20-PL	Dyax Corporation. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-PL	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
34	EUCTR2019-001703-20-HU	Dyax Corporation. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-HU	Intervention
35	EUCTR2019-001703-20-DE	Dyax Corporation. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-DE	Intervention
36	EUCTR2016-002930-62-FR	GUERBET. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Study concerning efficacy of P03277 MR Imaging in HCC diagnosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002930-62-FR	Population
37	JPRN-jRCT2031200255	Nishizawa A. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Japan Expanded Access Program with Lanadelumab (TAK-743) for Japanese Patients with Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200255	Studientyp
38	NCT04422509	Radboud University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lanadelumab for Treatment of COVID-19 Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04422509	Population
39	EUCTR2020-002472-12-NL	Radboud University Medical Center. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Lanadelumab for treatment of COVID-19 disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002472-12-NL	Population
40	NCT02093923	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DX-2930 in Hereditary Angioedema (HAE) Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02093923	Studiendauer
41	NCT04070326	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Safety, Pharmacokinetics (PK), and Pharmacodynamics (PD) Study of Lanadelumab to Prevent Hereditary Angioedema (HAE) Attacks in Pediatric Participants of 2 Years to Less Than (<) 12 Years of Age. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070326	Population
42	NCT01923207	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Single Increasing Dose Study to Assess Safety and Tolerability of DX-2930 in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01923207	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
43	NCT03918239	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Determine the Bioavailability of Lanadelumab (SHP643) Administered Subcutaneously With the Prefilled Syringe and the Autoinjector in Healthy Adult Volunteer Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918239	Population
44	NCT04206605	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor (C1-INH). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04206605	keine Ergebnisse
45	NCT04583007	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Expanded Access for the Prevention of Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) in Pediatric Participants Aged 2 to Less Than (<) 12 Years. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04583007	Population
46	NCT04460105	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lanadelumab in Participants Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04460105	Population
47	NCT02741596	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Long-term Safety and Efficacy Study of DX-2930 (SHP643) to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02741596	Studientyp
48	NCT03401671	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Lanadelumab in Healthy Japanese and Matched Caucasian Adult Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03401671	Population
49	NCT03845400	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Real-world Effectiveness of Lanadelumab in Participants With Hereditary Angioedema (HAE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03845400	Studientyp
50	NCT04130191	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Real-World Long-Term Effectiveness of Lanadelumab in Participants With Hereditary Angioedema (HAE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04130191	Studientyp
51	NCT04444895	Shire. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: A Study of Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention of Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04444895	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	EUCTR2018-002093-42-ES	Shire (Shire is now part of Takeda). 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A clinical study to assess the safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002093-42-ES	Population
53	EUCTR2018-002093-42-DE	Shire (Shire is now part of Takeda). 2020 Mrz 30. WHO ICTRP: A clinical study to assess the safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002093-42-DE	Population
54	NCT04503603	Takeda. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: A Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Lanadelumab Administered Intravenously in Healthy Adult Volunteer Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04503603	Population
55	NCT04687137	Takeda. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Japan Expanded Access Program With Lanadelumab for Japanese Patients With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04687137	Studientyp
56	JPRN-JapicCTI-195014	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2020 Dez 1. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Lanadelumab (SHP643) in Japanese Subjects with Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-195014	Studientyp
57	NCT04597944	University Hospital G. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lanadelumab in Bradykinin Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04597944	Endpunkte
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>ClinicalTrials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU ClinicalTrials Register: Start Date</i> <i>International ClinicalTrialsRegistryPlatform WHO: Last refreshed on</i>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Tabelle 4-158 dargestellt. An dieser Stelle werden die ausgeschlossenen Studien (RCT) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

Tabelle 4-185: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT03522649	1Globe Health Institute LLC 1Globe Biomedical Co. L. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: A Phase III Clinical Study of Napabucasin (GB201) Plus FOLFIRI in Adult Patients With Metastatic Colorectal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03522649	Population
2	NCT02755597	AbbVie Genentech I. 2020 Dez 22. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Venetoclax (ABT-199) in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755597	Population
3	NCT01454089	Achieve Life Sciences PRA Health Sciences. 2016 Okt 7. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study Comparing Chemotherapy in Combination With OGX-427 or Placebo in Patients With Bladder Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454089	Population
4	NCT03409874	Alabama Physical Therapy & Acupuncture Universidad Rey Juan Carlos. 2020 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Dry Needling and Spinal Manipulation vs. Interocclusal Appliance (Splint), NSAIDs and Joint Mobs for Temporomandibular Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409874	Population
5	NCT04443348	Alice Ho Merck Sharp & Dohme Corp. Breast Cancer Research Foundation Translational Breast Cancer Research Consortium Massachusetts General Hospital. 2021 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Pre-op Pembrolizumab + Radiation Therapy in Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04443348	Population
6	NCT03009981	Alliance Foundation Trials LJR&DL. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Study of Androgen Annihilation in High-Risk Biochemically Relapsed Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009981	Population
7	NCT04176718	Andrew Yee MAJR&DLMGH. 2021 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176718	Population
8	NCT04557319	AO GENERIUM. 2020 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetics of GNR-038 in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04557319	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT00636766	Aristotle University Of Thessaloniki. 2012 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Diagnosis and Therapy of Vulnerable Atherosclerotic Plaque. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636766	Population
10	NCT00978523	Arno Therapeutics. 2014 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Study of AR-12 (2-Amino-N-[4-[5-(2-Phenanthrenyl)-3-(Trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] Phenyl]-Acetamide) in Adult Patients With Advanced or Recurrent Solid Tumors or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978523	Population
11	NCT03698461	Asan Medical Center Hoffmann-La Roche. 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Treatment of Colorectal Liver Metastases With Immunotherapy and Bevacizumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03698461	Population
12	NCT03424460	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris AFM-Téléthon (Funding) Recherche Clinique Paris Descartes Necker Cochin Sainte Anne. 2021 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Venous Thromboembolism in Myotonic Dystrophy Type 1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424460	Population
13	NCT01520623	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Clinical haematology and BMT unit NHPChaBuSAHPChaBuSLHPEGPH. 2015 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Complement and Graft-versus-host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520623	Population
14	NCT03833440	Assistance Publique Hopitaux De Marseille. 2020 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Precision Immuno-Oncology for Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients With PD-1 ICI Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833440	Population
15	NCT02880943	Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie. 2016 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Dose-finding, Safety and Efficacy Study of Radium-223 Dichloride (XOFIGO) in RCC Patients With Bone Metastases. (EIFFEL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880943	Population
16	NCT02723591	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2020 Aug 4. ClinicalTrials.gov: To Compare the Effects of Immediate-release Tacrolimus and Astagraf XL on Donor-Specific Antibody (DSA) Formation and the Development of Immune Activation (IA) in de Novo Kidney Transplant Recipients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723591	Population
17	NCT01725230	AstraZeneca. 2013 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Assess the Pharmacokinetics of Rosuvastatin and Simvastatin When Administered Alone or in Combination With Fostamatinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725230	Population
18	NCT01884285	AstraZeneca. 2020 Mai 29. ClinicalTrials.gov: AZD8186 First Time In Patient Ascending Dose Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01884285	Population
19	NCT03819465	AstraZeneca. 2021 Jan 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With Previously	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Untreated NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819465	
20	NCT04644068	AstraZeneca. 2021 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Study of AZD5305 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644068	Population
21	NCT04305496	AstraZeneca. 2021 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Capivasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305496	Population
22	NCT03334617	AstraZeneca. 2021 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Phase II Umbrella Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With NSCLC Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334617	Population
23	NCT02138812	Bayer. 2018 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Phase I Dose Escalation of Oral BAY1161909 in Combination With Intravenous Paclitaxel. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138812	Population
24	NCT03188965	Bayer. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: First-in-human Study of ATR Inhibitor BAY1895344 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188965	Population
25	NCT03150862	BeiGene. 2020 Sep 9. ClinicalTrials.gov: A Study Assessing Pamiparib With Radiation and/or Temozolomide (TMZ) in Participants With Newly Diagnosed or Recurrent Glioblastoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150862	Population
26	NCT01814553	Boehringer Ingelheim. 2016 Okt 31. ClinicalTrials.gov: ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814553	Population
27	NCT02710630	Boehringer Ingelheim. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Bioavailability Study of Five Tablet Formulations of Dabigatran Etexilate Compared to Commercial Capsule Formulation in Healthy Male Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710630	Population
28	NCT02788474	Boehringer Ingelheim. 2019 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Effect of Nintedanib on Biomarkers of Extracellular Matrix Turnover in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Limited Forced Vital Capacity Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788474	Population
29	NCT01587066	Bo-Hyun Yoon Naju National Hospital. 2012 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Quetiapine XR Versus Divalproex on Clinical Outcome Quality of Sleep and Quality of Life in Bipolar Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587066	Population
30	NCT01445795	Bristol-Myers Squibb. 2016 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Safety Study of INX-08189, Pharmacokinetic and	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Pharmacodynamic With Riba virin and Food Effect Study, in Chronically-infected Genotype 1 Hepatitis C Virus, Treatment-na »ve Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445795	
31	NCT00388557	Bristol-Myers Squibb. 2016 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Vinflunine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00388557	Population
32	NCT03664999	Brno University Hospital. 2019 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Serum Immunologic Markers Levels in During the Delivery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664999	Population
33	NCT03917680	Brugmann University Hospital. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Evaluation of New Markers in Type 3 Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917680	Endpunkte
34	NCT01619150	C4Pain Merck Sharp & Dohme Corp.. 2013 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A Single Center 2-way Crossover Study to Investigate the Mechanism of Action of Etoricoxib in Subjects With Osteoarthritis Knee Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619150	Population
35	NCT03957876	Case Comprehensive Cancer Center. 2021 Jan 12. ClinicalTrials.gov: CPX-351 Therapy for MDS After Hypomethylating Agent Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03957876	Population
36	NCT02134314	Cedars-Sinai Medical Center. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: C1INH Inhibitor Preoperative and Post Kidney Transplant to Prevent DGF & IRI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134314	Population
37	NCT04696146	Cedars-Sinai Medical Center OneLegacy Foundation. 2021 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Berinert (C1INH) vs Placebo for DGF/IRI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04696146	Population
38	NCT02343536	Celgene. 2020 Aug 28. ClinicalTrials.gov: A Phase 1, Open-label Trial of Oral Azacitidine (CC-486) Plus RCHOP in Subjects With Large B-Cell Lymphoma or Follicular Lymphoma or Transformed Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343536	Population
39	NCT04350463	Celgene. 2021 Jan 22. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of CC-90011 in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04350463	Population
40	NCT03952039	Celgene Impact Biomedicines IawosoCC. 2021 Feb 8. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Fedratinib Compared to Best Available Therapy in Subjects With DIPSS-intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952039	Population
41	NCT01351935	Celgene The Leukemia and Lymphoma Society. 2019 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Escalating Dose Study in Subjects With Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphoma,	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Chronic Lymphocytic Leukemia, and Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351935	
42	NCT03029728	Centogene AG Rostock. 2021 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Biomarker for Hereditary AngioEdema Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029728	Endpunkte
43	NCT03558009	Centogene AG Rostock. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Epidemiological Analysis for Hereditary Angioedema Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558009	Endpunkte
44	NCT02841878	Centre Hospitalier Universitaire de Nice. 2018 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Genetic Determinism of Epithelial Barrier Defects in Irritable Bowel Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841878	Population
45	NCT03728179	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois. 2020 Jul 17. ClinicalTrials.gov: RACIN in Patients With Advanced TIL-negative Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03728179	Population
46	NCT03714958	Centre Leon Berard Novartis. 2020 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Trametinib + HDM201 in CRC Patients With RAS/RAF Mutant and TP53 Wild-type Advanced/Metastatic Colorectal Cancer Mutant and TP53 Wild-type. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714958	Population
47	NCT02392169	Chang Gung Memorial Hospital. 2015 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Neuroendocrine Substrates, Candidate Genes and Endophenotypes in ADHD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392169	Population
48	NCT00003958	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Rhabdomyosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003958	Population
49	NCT00945009	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2019 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy and Surgery in Treating Young Patients With Wilms Tumor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00945009	Population
50	NCT00379340	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2020 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Stage III or Stage IV Wilms' Tumor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00379340	Population
51	NCT00352534	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Vincristine, Dactinomycin, and Doxorubicin With or Without Radiation Therapy or Observation Only in Treating Younger Patients Who Are Undergoing Surgery for Newly Diagnosed Stage I, Stage II, or Stage III Wilms' Tumor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00352534	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52	NCT00075582	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2020 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Vincristine, Dactinomycin, and Cyclophosphamide With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Low-Risk Rhabdomyosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075582	Population
53	NCT01602666	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2020 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Followed by Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Localized Central Nervous System Germ Cell Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602666	Population
54	NCT02365766	Christopher Hoimes MDHCRNMS&DC. 2021 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365766	Population
55	NCT03467386	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Total Marrow and Lymphoid Irradiation Before Donor Transplant and Cyclophosphamide in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467386	Population
56	NCT01856101	Cliniques universitaires Saint-Luc- Universit� Catholique de Louvain Novartis. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Study of BEZ235 as Monotherapy in Patients With Transitional Cell Carcinoma After Failure of Platinum Based Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856101	Population
57	NCT01641575	Clovis Oncology I. 2014 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: A Dose Ascending Study of Gemcitabine Elaidate (CO-101) in Combination With Cisplatin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641575	Population
58	NCT01760343	CSL Behring. 2013 Apr 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Two Formulations of C1-esterase Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760343	Population
59	NCT00168103	CSL Behring. 2015 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Human C1 Esterase Inhibitor (C1-INH) in Subjects With Acute Abdominal or Facial Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168103	Population
60	NCT00292981	CSL Behring. 2015 Mai 7. ClinicalTrials.gov: C1 Esterase Inhibitor in Hereditary Angioedema (HAE)(Extension Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292981	Population
61	NCT01467947	CSL Behring. 2017 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Postmarketing Immunogenicity Study in HAE Subjects Treated With Berinert. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467947	Population
62	NCT02316353	CSL Behring. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Long-term Clinical Safety and Efficacy of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316353	Studententyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
63	NCT03221842	CSL Behring. 2021 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Human Plasma-derived C1-esterase Inhibitor as add-on to Standard of Care for the Treatment of Refractory Antibody Mediated Rejection (AMR) in Adult Renal Transplant Recipients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221842	Population
64	NCT01912456	CSL Behring. 2021 Jan 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912456	Studiendauer
65	NCT04739059	CSL Behring. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04739059	Intervention
66	NCT03712228	CSL Behring. 2021 Feb 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate CSL312 in Subjects With Hereditary Angioedema (HAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712228	Intervention
67	NCT04656418	CSL Behring. 2021 Feb 22. ClinicalTrials.gov: CSL312 (Garadacimab) in the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04656418	Intervention
68	NCT01108848	CSL Behring Chiltern International Inc.. 2014 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Patient Registry Study of Berinert [®] in Normal Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01108848	Studientyp
69	NCT01576523	CSL Behring Parexel. 2021 Feb 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Clinical Pharmacology and Safety of C1-esterase Inhibitor Administered by the Subcutaneous Route. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576523	Intervention
70	NCT04716114	CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co.L. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: A Study of SKLB1028 Versus Salvage Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory (R/R) AML With FLT3-Mutated. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04716114	Population
71	NCT04166487	Dana-Farber Cancer Institute Inivata. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Plasma-Adapted First-Line Pembro In NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166487	Population
72	NCT00084838	Dana-Farber Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2015 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Combined With Radiation Therapy for Newly Diagnosed CNS AT/RT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084838	Population
73	NCT02151448	David Bartlett National Cancer Institute (NCI) University of Pittsburgh. 2020 Jul 20. ClinicalTrials.gov: DC1 Vaccine + Chemokine Modulatory Regimen (CKM) as Adjuvant Treatment of Peritoneal Surface Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151448	Population
74	NCT01183169	Debiopharm International SA. 2016 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Adding Alisporivir (DEB025) to Peginterferon (IFN) Alfa -2a (Peg-IFN Alfa-2a)	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		and Ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 Patients Who Relapsed or Did Not Respond to Previous Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183169	
75	NCT04579848	Diakonhjemmet Hospital Oslo University Hospital. 2020 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Methotrexate in Erosive Inflammatory Hand Osteoarthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04579848	Population
76	NCT04291664	DisperSol Technologies LTDD. 2020 Nov 27. ClinicalTrials.gov: PK and Dose Escalation and Expansion Study of DST-2970. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291664	Population
77	NCT04148937	Eli Lilly and Company Merck Sharp & Dohme Corp.. 2021 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148937	Population
78	NCT02157792	EMD Serono Research & Development Institute IMKDGES. 2020 Apr 1. ClinicalTrials.gov: M6620 First in Human Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157792	Population
79	NCT03116971	EMD Serono Research & Development Institute IMKDGES. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Phase Ib/II Study of M3814 With Etoposide and Cisplatin in Small Cell Lung Cancer (SCLC) Extensive Disease (ED). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03116971	Population
80	NCT04762160	Epizyme ISCI. 2021 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Trial to Examine Combination of Tazemetostat and Rituximab for Patients With Recurrent/Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04762160	Population
81	NCT02124083	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Washington University School of Medicine Weill Medical College of Cornell University National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Study of Vorinostat Therapy in Niemann-Pick Disease, Type C1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124083	Population
82	NCT01093196	Fondazione EMN Italy Onlus. 2020 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Dexamethasone Versus Melphalan Prednisone and Lenalidomide Versus Cyclophosphamide, Prednisone and Lenalidomide in Elderly Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093196	Population
83	NCT04418154	Fudan University. 2020 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Dose-dense EC Followed by ABX With PD-1 for Triple Negative Breast Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04418154	Population
84	NCT03772353	Fudan University Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2019 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Letrozole, Pyrotinib Combined With SHR6390 in Patients With HR+/HER2+	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Relapsed/Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03772353	
85	NCT00960960	Genentech I. 2016 Dez 15. ClinicalTrials.gov: A Study of PI3-Kinase Inhibitor GDC-0941 in Combination With Paclitaxel, With and Without Bevacizumab or Trastuzumab, and With Letrozole, in Participants With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960960	Population
86	NCT01823835	Genentech I. 2020 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: A Study of GDC-0810 Single Agent or in Combination With Palbociclib and/or a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist in Women With Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01823835	Population
87	NCT01656642	Genentech I. 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656642	Population
88	NCT03332797	Genentech I. 2021 Feb 8. ClinicalTrials.gov: A Study of GDC-9545 Alone or in Combination With Palbociclib and/or Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist in Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332797	Population
89	NCT03237741	Genentech IQC. 2018 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Bioavailability of GDC-0134 and the Effect of Food and Proton Pump Inhibitor on Pharmacokinetics of GDC-0134 in Healthy Female Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237741	Population
90	NCT00920140	GlaxoSmithKline. 2014 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Open-label Study to Evaluate the Safety, PK, and PD of MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects With Relapsed or Refractory Leukemias. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920140	Population
91	NCT02192203	GlaxoSmithKline. 2017 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Safety Study to Investigate the Skin Sensitization Potential of MFC51123. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192203	Population
92	NCT02293148	GlaxoSmithKline. 2018 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Single Dose, Pharmacokinetic, Safety, Tolerability and QTc Study of GSK1278863 in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293148	Population
93	NCT03544281	GlaxoSmithKline Iqvia Pty Ltd. 2020 Nov 13. ClinicalTrials.gov: To Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-drug Conjugate, GSK2857916 Administered in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone (Arm A), or in Combination With Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544281	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
94	NCT02678780	Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos Eisai Limited Experior S.L.. 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib Efficacy in Metastatic Neuroendocrine Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678780	Population
95	NCT02810990	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2017 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Bosutinib in Elderly Chronic Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810990	Population
96	NCT01516580	Gustave Roussy CCGPCOG. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Intergroup Randomized Trial for Children or Adolescents With B-Cell Non Hodgkin Lymphoma or B-Acute Leukemia: Rituximab Evaluation in High Risk Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516580	Population
97	NCT00003702	Gynecologic Oncology Group Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI) GOG Foundation. 2018 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Methotrexate Compared With Dactinomycin in Treating Patients With Gestational Trophoblastic Neoplasia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003702	Population
98	NCT01535053	Gynecologic Oncology Group National Cancer Institute (NCI) GOG Foundation. 2019 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Dactinomycin or Methotrexate in Treating Patients With Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01535053	Population
99	NCT02139358	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Genentech I. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Phase I/IIa Trial of Gemcitabine Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Previously Treated Metastatic HER2+ Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139358	Population
100	NCT03136497	Hackensack Meridian Health Janssen Scientific Affairs LGI. 2020 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136497	Population
101	NCT03828279	HAE Global Registry Foundation. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Global Registry to Gather Data on Natural History of Patients With Hereditary Angioedema Type I and II. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828279	Intervention
102	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology Janssen Pharmaceutica NV Takeda Pharmaceuticals Company Ltd.. 2018 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination With Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03746652	Population
103	NCT04508140	Highlight Therapeutics. 2020 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508140	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
104	NCT03530228	HK inno.N Corporation. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Tegoprazan on Healthy Male Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03530228	Population
105	NCT02508870	Hoffmann-La Roche. 2019 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Atezolizumab Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Participants With Myelodysplastic Syndromes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508870	Population
106	NCT02665416	Hoffmann-La Roche. 2020 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), and Therapeutic Activity of Selicrelumab (RO7009789) With Vanucizumab or Bevacizumab in Participants With Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665416	Population
107	NCT04580121	Hoffmann-La Roche. 2021 Feb 12. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation and Expansion Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of RO7283420. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04580121	Population
108	NCT01074970	Hoosier Cancer Research Network Clovis Oncology I. 2020 Feb 11. ClinicalTrials.gov: PARP Inhibition for Triple Negative Breast Cancer (ER-/PR-/HER2-)With BRCA1/2 Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074970	Population
109	NCT02826356	Hospices Civils de Lyon. 2016 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Analysis of the Availability of the Treatments for ACE-I and ARB-induced Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826356	Population
110	NCT03430661	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.. 2019 Jul 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Interaction Between ACT-246475 and Clopidogrel, Prasugrel, and Ticagrelor in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430661	Population
111	NCT04705831	IMMUNOe Research Centers. 2021 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Benefit of RUCONEST in Improving Neurological Symptoms in Post COVID-19 Infection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04705831	Population
112	NCT03576469	IMMUNOe Research Centers. 2021 Feb 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Benefit of RUCONEST in Subjects Who Experience ADRs Related to IVIG Infusions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576469	Population
113	NCT03541356	Impel NeuroPharma Inc.. 2020 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Potential for Intranasal Levodopa in Parkinson's Disease -Off Reversal. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541356	Population
114	NCT02848443	Institut de Recherches Internationales Servier ADIR aSGcS. 2020 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Study of S 95005 in Combination With Oxaliplatin in Metastatic Colorectal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848443	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
115	NCT01204372	Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle. 2017 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating Combined Chemotherapy in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204372	Population
116	NCT01715441	Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle. 2019 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Sorafenib in Combination With Irinotecan in Metastatic Colorectal Cancer Patients With KRAS Mutated Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715441	Population
117	NCT03173612	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: The Efficiency of CAMS (Chinese Academy of Medical Sciences)-2016 Trial for Pediatric Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173612	Population
118	NCT01890889	Integrative Health Technologies I. 2013 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Study of Changes in Total Cholesterol Levels as a Function of Consuming a Supplement Designed to Improve Cardiovascular Health. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890889	Population
119	NCT04030598	Ionis Pharmaceuticals I. 2021 Feb 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Clinical Efficacy of IONIS-PKK-LRx in Participants With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030598	Intervention
120	NCT03059303	Janssen Research & Development L. 2017 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Relative Bioavailability of Fixed-Dose Combination (FDC) Tablet (Simeprevir, Odalasvir and AL-335) Compared With Single Agents Administered Together, and to Assess the Effect of Multiple-Dose Lansoprazole or Omeprazole on Single-Dose Pharmacokinetics of SMV, ODV, and AL-335 (FDC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059303	Population
121	NCT02609776	Janssen Research & Development L. 2020 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609776	Population
122	NCT04060511	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2019 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of HS-10342 In Patients With Advanced Solid Tumor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060511	Population
123	NCT00748202	Johann Wolfgang Goethe University Hospital Clinical trial center Rhine-Main ZKI Kindergerinnungslabor Institut für Medizinische Virologie JWG-University hospital CSL Behring PharmaPart University of Milan. 2011 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Berinert P Study of Subcutaneous Versus Intravenous Administration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748202	Intervention
124	NCT01700322	Johannes Gutenberg University Mainz. 2016 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Endothelium, Stenting, and Antiplatelet	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Therapy (EST) - Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700322	
125	NCT02905578	Joseph J.Cullen National Institutes of Health (NIH) National Cancer Institute (NCI) Holden Comprehensive Cancer Center McGuff Pharmaceuticals IUoI. 2021 Jan 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Trial of High-dose Ascorbate for Pancreatic Cancer (PACMAN 2.1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905578	Population
126	NCT03177005	Joshua S.Jacobs MCB. 2017 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Expanded Access for Hereditary Angioedema (HAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177005	Studientyp
127	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042	Population
128	NCT03943342	Kerry Rogers National Cancer Institute (NCI) Janssen Research & Development LOSUCCC. 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943342	Population
129	NCT04737122	LaNova Medicines Limited. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Study of LM-061 in Subjects in Advanced Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04737122	Population
130	NCT04489160	Leiden University Medical Center Netherlands Brain Foundation Takeda. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Complement Inhibition: Attacking the Overshooting Inflammation @Fter Traumatic Brain Injury. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04489160	Population
131	NCT00067028	M.D.Anderson Cancer Center Genzyme aSC. 2020 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Clofarabine Combinations in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML), Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Myeloid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00067028	Population
132	NCT04493164	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Aug 17. ClinicalTrials.gov: CPX-351 and Ivosidenib for the Treatment of IDH1 Mutated Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493164	Population
133	NCT04493099	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Alvocidib in Combination With Decitabine and Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory AML or as Frontline Therapy in Unfit Patients With AML. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493099	Population
134	NCT01544881	Mannkind Corporation. 2013 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Comparison of Technosphere Insulin Inhalation Powder & Subcutaneous Rapid-Acting Analog in Subjects With Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544881	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
135	NCT03471364	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Ketoconazole in Treating Participants With Ongoing EGFR Inhibitor-Induced Rash. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03471364	Population
136	NCT04640779	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Low-Dose Selinexor and Choline Salicylate for the Treatment of Patients With Residual, Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640779	Population
137	NCT04652245	MEDA Pharma GmbH & Co.KG. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Dymista Allergen Chamber - Onset of Action Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04652245	Population
138	NCT01726582	Medical College of Wisconsin University of Cincinnati. 2020 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Pancreas Cancer: Molecular Profiling as a Guide to Therapy Before and After Surgery ('Personalized Medicine'). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726582	Population
139	NCT04300790	MedSIR Novartis. 2020 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Effect of Metformin in the Prevention of HG in HR[+]/HER2[-] PIK3CA-mut Advanced BC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300790	Population
140	NCT03266393	Meghan Pearl MVP UoCLA. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Envarsus XR in Adolescent Renal Transplant Recipients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266393	Population
141	NCT04683679	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Radiation Therapy With Pembrolizumab and Olaparib in Women Who Have Triple-Negative Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683679	Population
142	NCT04209660	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Merck Sharp & Dohme Corp. Eisai Inc.. 2021 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib and Pembrolizumab in People With Advanced Adenoid Cystic Carcinoma and Other Salivary Gland Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209660	Population
143	NCT02315326	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Pharmacocycle LLC. Janssen Biotech I. 2020 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Patients With Refractory/Recurrent Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) and Refractory/Recurrent Secondary Central Nervous System Lymphoma (SCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315326	Population
144	NCT01759602	Michael Levy ViroPharma Johns Hopkins University. 2014 Jul 18. ClinicalTrials.gov: C1-esterase Inhibitor (Cinryze) for Acute Treatment of Neuromyelitis Optica Exacerbation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01759602	Population
145	NCT02045095	Millennium Pharmaceuticals IT. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation Study of MLN7243 (TAK-243) in Adult Participants With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02045095	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
146	NCT04710641	Mina Alpha Limited. 2021 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability and Anti-tumour Activity Study of MTL-CEBPA Plus Sora fenib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04710641	Population
147	NCT02544633	Mirati Therapeutics Inc.. 2020 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of MGCD265 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Activating Genetic Alterations in MET. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544633	Population
148	NCT02639910	MorphoSys AG. 2020 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Tafasitamab With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910	Population
149	NCT04699838	Muhammad Furqan AstraZeneca Big Ten Cancer Research Consortium. 2021 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Chemo-Immunotherapy Followed by Durvalumab and Ceralasertib in Treatment Naïve Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04699838	Population
150	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium AbbVie Celgene Corporation Eli Lilly and Company Genentech IJLT. 2020 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732703	Population
151	NCT01003964	National Cancer Center K. 2013 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Pharmacogenomic Study for Providing Personalized Strategy to the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) IIIB/IV. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003964	Population
152	NCT00452244	National Cancer Center K. 2017 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Gefitinib With or Without Simvastatin in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452244	Population
153	NCT02368860	National Cancer Centre SNMRCNS. 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: OXIRI [Oxaliplatin (O), Xeloda (X) and Irinotecan (I)] in Pancreatic Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368860	Population
154	NCT01055314	National Cancer Institute (NCI). 2017 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Temozolomide, Cixutumumab, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Rhabdomyosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055314	Population
155	NCT01776008	National Cancer Institute (NCI). 2018 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Akt Inhibitor MK-2206 and Anastrozole With or Without Goserelin Acetate in Treating Patients With Stage II-III Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776008	Population
156	NCT04294628	National Cancer Institute (NCI). 2021 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Testing the Biological Effects of DS-8201a on Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294628	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
157	NCT03872427	National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Testing Whether Cancers With Specific Mutations Respond Better to Glutaminase Inhibitor, Telaglenastat Hydrochloride, Anti-Cancer Treatment, BeGIN Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872427	Population
158	NCT04514497	National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, BAY 1895344, to Usual Chemotherapy for Advanced Stage Solid Tumors, With a Specific Focus on Patients With Small Cell Lung Cancer, Poorly Differentiated Neuroendocrine Cancer, and Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514497	Population
159	NCT01940809	National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Ipilimumab With or Without Dabrafenib, Trametinib, and/or Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809	Population
160	NCT02567435	National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without Temozolomide in Treating Patients With Intermediate Risk Rhabdomyosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567435	Population
161	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060	Population
162	NCT02129062	National Cancer Institute (NCI) M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129062	Population
163	NCT01333475	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2015 Sep 30. ClinicalTrials.gov: MK-2206 and AZD6244 in Patients With Advanced Colorectal Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333475	Population
164	NCT03554473	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Nov 10. ClinicalTrials.gov: M7824 and Topotecan or Temozolomide in Relapsed Small Cell Lung Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554473	Population
165	NCT04639843	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2021 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Doxorubicin, CC-(486) (5-azacitidine), Romidepsin, and Duvelisib (hARD) for T-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04639843	Population
166	NCT01229150	National Cancer Institute (NCI) University of California DUoCUoSCCoHMCNIoHCCC. 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Randomized Phase II Study of AZD6244	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		(Mitogen-activated Protein Kinase Inhibitor) MEK-Inhibitor With Erlotinib in KRAS Wild Type Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and a Randomized Phase II Study of AZD6244 With Erlotinib in Mutant KRAS Adva... https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229150	
167	NCT01206062	National Heart LaBINNIoANNIoDaDaKDNNIoNDaSNWFUHS. 2021 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Systolic Blood Pressure Intervention Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206062	Population
168	NCT02188719	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Rho Federal Systems Division I. 2020 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Donor-Alloantigen-Reactive Regulatory T Cell (darTregs) in Liver Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188719	Population
169	NCT01587430	National Research Center for Hematology R. 2014 Apr 7. ClinicalTrials.gov: 3 Anthracyclines, 2 Types of Consolidation With Different ARA-C Doses and Maintenance in Adult Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587430	Population
170	NCT01163435	National Taiwan University Hospital National Science Council T. 2013 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy of High Dose Dual Therapy, Sequential Therapy and Triple Therapy in H. Pylori Eradication. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163435	Population
171	NCT03772561	National University Hospital S. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of AZD5363 + Olaparib + Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03772561	Population
172	NCT03140943	National University Hospital STAL&LGAIMFC. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib Thalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140943	Population
173	NCT02756663	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2016 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Panobinostat in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756663	Population
174	NCT01283516	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation/Expansion Study of LDK378 in Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283516	Population
175	NCT01985334	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glycopyrronium or Indacaterol Maleate and Glycopyrronium Bromide Fixed-dose Combination Regarding Symptoms and Health Status in Patients With Moderate COPD Switching From Treatment With Any	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Standard COPD Regimen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01985334	
176	NCT02603445	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2020 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of BCL201 and Idelalisib in Patients With FL and MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603445	Population
177	NCT02336451	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2020 Apr 21. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib in Patients With ALK-positive NSCLC Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336451	Population
178	NCT02292550	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292550	Population
179	NCT01351103	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Jan 6. ClinicalTrials.gov: A Study of LGK974 in Patients With Malignancies Dependent on Wnt Ligands. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351103	Population
180	NCT03580382	NYU Langone Health Celldex Therapeutics. 2020 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Study of CDX-3379, a Human Monoclonal Antibody Targeting ERBB3, in Combination With the MEK Inhibitor, Trametinib, in Patients With Advanced Stage NRAS Mutant and BRAF/NRAS Wildtype (WT) Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580382	Population
181	NCT02936479	NYU Langone Health CSL Behring. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: C1-Inhibitor (INH) for Refractory Antibody Mediated Renal Allograft Rejection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02936479	Population
182	NCT03990233	OSE Immunotherapeutics Boehringer Ingelheim. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Trial of BI 765063 Monotherapy and in Combination With BI 754091 in Patients With Advanced Solid Tumours. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03990233	Population
183	NCT01151735	Penn State University. 2012 Nov 30. ClinicalTrials.gov: C1-INH Compared to Placebo at the Time of Prodromal Symptoms for Hereditary Angioedema (HAE) Exacerbation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151735	Intervention
184	NCT00526175	PETHEMA Foundation. 2016 Jan 20. ClinicalTrials.gov: LAL-BR/2001: Study Treatment to Low Risk ALL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526175	Population
185	NCT00291577	Pfizer. 2009 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Study Of SU011248 In Combination With Docetaxel In Patients With Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00291577	Population
186	NCT00137436	Pfizer. 2011 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Study Of SU011248 In Combination With Docetaxel (Taxotere) And Prednisone	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		In Patients With Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137436	
187	NCT00927823	Pfizer. 2014 Aug 12. ClinicalTrials.gov: A Trial To Assess Safety And Tolerability Of PF-04691502 In Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927823	Population
188	NCT01121575	Pfizer. 2015 Okt 28. ClinicalTrials.gov: A Study Of Combined C- MET Inhibitor And PAN-HER Inhibitor (PF-02341066 And PF-00299804) In Patients With Non- Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121575	Population
189	NCT00141297	Pfizer. 2016 Jan 5. ClinicalTrials.gov: A Study Of Oral Palbociclib (PD-0332991), A Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141297	Population
190	NCT01420081	Pfizer. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Study Of Two Dual PI3K/mTOR Inhibitors, PF-04691502 And PF-05212384 In Patients With Recurrent Endometrial Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420081	Population
191	NCT03330405	Pfizer. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330405	Population
192	NCT01564784	Pfizer UCB Pharma. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Versus Investigator's Choice Of Chemotherapy In Patients With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564784	Population
193	NCT00813241	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatrix Inc. Pfizer. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: A Pilot Open-Label Crossover Bioavailability Study of Celecoxib in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813241	Population
194	NCT00262301	Pharming Technologies B.V.. 2012 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262301	Population
195	NCT00262288	Pharming Technologies B.V.. 2013 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262288	Population
196	NCT00225147	Pharming Technologies B.V.. 2013 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00225147	Population
197	NCT00261053	Pharming Technologies B.V.. 2013 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261053	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
198	NCT01188564	Pharming Technologies B.V.. 2015 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety and Immunogenicity Study of Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute HAE Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188564	Population
199	NCT02247739	Pharming Technologies B.V.. 2017 Dez 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 HAE Prophylaxis Study With Recombinant Human C1 Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247739	Intervention
200	NCT00851409	Pharming Technologies B.V.. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Immunogenicity of Repeated rhC1INH Administration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851409	Intervention
201	NCT01359969	Pharming Technologies B.V.. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Safety of Ruconest in 2-13 Year Old Hereditary Angioedema (HAE) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359969	Intervention
202	NCT01397864	Pharming Technologies B.V.. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: C1 Inhibitor Registry in the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397864	Endpunkte
203	NCT04530136	Pharming Technologies B.V.. 2020 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Prevention of Severe SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients With COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530136	Population
204	NCT01035593	Pharming Technologies B.V. University of Wisconsin M. 2012 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Early Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01035593	Population
205	NCT03697187	Pharming Technologies B.V. US Hereditary Angioedema Association (HAEA). 2020 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Patient Registry to Evaluate the Real-world Safety of Ruconest. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697187	Intervention
206	NCT04618211	Pharvaris Netherlands B.V.. 2021 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Dose-ranging Study of Oral PHA-022121 for Acute Treatment of Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04618211	Population
207	NCT02401815	Plexxikon. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: PLX9486 as a Single Agent and in Combination With PLX3397 or PLX9486 With Sunitinib in Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401815	Population
208	NCT03395899	Queen Mary University of London Kliniken Essen-Mitte MedSIR Asan Medical Center Hoffmann-La Roche. 2020 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Pre-operative Immunotherapy Combination Strategies in Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395899	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
209	NCT00665834	Queen's University AstraZeneca. 2016 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Comparison of Rosuvastatin and Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00665834	Population
210	NCT04364048	Rachel Sanborn AstraZeneca Providence Cancer Center EACRIHCRN. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Durvalumab Followed by Chemoradiation and Consolidation Durvalumab for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04364048	Population
211	NCT00785018	Radboud University. 2011 Apr 22. ClinicalTrials.gov: In Vivo Effects of C1-esterase Inhibitor on the Innate Immune Response During Human Endotoxemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00785018	Population
212	NCT01766414	Radboud University UMC Utrecht Sanquin Plasma Products BV. 2014 Dez 2. ClinicalTrials.gov: In Vivo Effects of C1-esterase Inhibitor on the Innate Immune Response During Human Endotoxemia - VECTOR II. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766414	Population
213	NCT03778931	Radius Pharmaceuticals I. 2021 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Trial of Elacestrant vs. Standard of Care for the Treatment of Patients With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778931	Population
214	NCT04471974	Rahul Aggarwal Zenith Epigenetics Merck Sharp & Dohme Corp.U.S.Army Medical Research and Development Command University of California SF. 2020 Dez 22. ClinicalTrials.gov: ZEN-3694, Enzalutamide, and Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04471974	Population
215	NCT04252339	Relay Therapeutics I. 2020 Feb 7. ClinicalTrials.gov: RLY-1971 in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252339	Population
216	NCT01281761	Samsung Medical Center. 2013 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Simvastatin + Cetuximab/Irinotecan in K-ras Mutant Colorectal Cancer (CRC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281761	Population
217	NCT01126086	Sanofi. 2014 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Tolerability Study of Otamixaban in Patients With Mild and Moderate Hepatic Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126086	Population
218	NCT02513186	Sanofi. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Study of Isatuximab Combined With Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone (VCD) and Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone (VRD) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Non Eligible for Transplant or No Intent for Immediate Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513186	Population
219	NCT00327444	Sanofi Regeneron Pharmaceuticals. 2013 Jan 1. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of Intravenous	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		AVE0005 (VEGF Trap) in Advanced Ovarian Cancer Patients With Recurrent Symptomatic Malignant Ascites. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327444	
220	NCT00125151	Sanquin Plasma Products BV. 2009 Mai 4. ClinicalTrials.gov: C1-Esteraseremmer-N for the Treatment of Hereditary (and Acquired) Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125151	Intervention
221	NCT00125541	Sanquin Plasma Products BV. 2009 Mai 4. ClinicalTrials.gov: C1-Esteraseremmer-N for the Treatment of Hereditary (and Acquired) Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125541	Intervention
222	NCT00119431	Sanquin Plasma Products BV. 2009 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Kinetics, Efficacy and Safety of C1-Esteraseremmer-N. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119431	Intervention
223	NCT03114995	Seoul National University Bundang Hospital. 2018 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Tailored Use of Tirofiban for Non-ST-elevation Acute Coronary Syndrome Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114995	Population
224	NCT04298021	Seoul National University Hospital. 2020 Jun 29. ClinicalTrials.gov: DDR-Umbrella Study of DDR Targeting Agents in Advanced Biliary Tract Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04298021	Population
225	NCT00432510	Shire. 2014 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of C1 Esterase Inhibitor in Hereditary Angioedema Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00432510	Endpunkte
226	NCT01005888	Shire. 2014 Apr 15. ClinicalTrials.gov: C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Prevention of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005888	Studiendauer
227	NCT00914966	Shire. 2014 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Effect of Escalating Doses of CINRYZE. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914966	Studientyp
228	NCT00289211	Shire. 2014 Apr 15. ClinicalTrials.gov: C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Treatment of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289211	Population
229	NCT00462709	Shire. 2014 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Open-Label C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Prevention of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462709	Studientyp
230	NCT00438815	Shire. 2014 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Open-Label C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Treatment of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438815	Population
231	NCT01095497	Shire. 2014 Mai 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Subcutaneous CINRYZE Administration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095497	
232	NCT00097695	Shire. 2014 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Subcutaneous Treatment With Icatibant for Acute Attacks of Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097695	Population
233	NCT01147302	Shire. 2015 Aug 13. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study to Evaluate the Use of C1 Esterase Inhibitor (Human) in Patients With Acute Antibody-Mediated Rejection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147302	Population
234	NCT01541423	Shire. 2016 Okt 24. ClinicalTrials.gov: A European Post-Authorisation Observational Study Of Patients With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541423	Studientyp
235	NCT02663687	Shire. 2018 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor in Healthy Adult Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663687	Population
236	NCT01095510	Shire. 2018 Dez 12. ClinicalTrials.gov: CINRYZE for the Treatment of Hereditary Angioedema Attacks in Children Under the Age of 12. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095510	Population
237	NCT01756157	Shire. 2018 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Subcutaneous CINRYZE With Recombinant Human Hyaluronidase for Prevention of Angioedema Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01756157	Intervention
238	NCT02052141	Shire. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of CINRYZE for Prevention of Angioedema Attacks in Children Ages 6-11 With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052141	Population
239	NCT02584959	Shire. 2019 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1 Esterase Inhibitor for the Prevention of Angioedema Attacks in Adolescents and Adults With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584959	Intervention
240	NCT02865720	Shire. 2019 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Study of C1 Inhibitor (Human) for the Prevention of Angioedema Attacks and Treatment of Breakthrough Attacks in Japanese Subjects With Hereditary Angioedema (HAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02865720	Studientyp
241	NCT01426763	Shire Halozyme Therapeutics. 2014 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Pharmacology of Subcutaneous Administration of CINRYZE With Recombinant Human Hyaluronidase. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426763	Intervention
242	NCT02547220	Shire Takeda. 2020 Jul 13. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cinryze- α for the Treatment of Acute Antibody-mediated Rejection in Participants With Kidney Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547220	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
243	NCT04206605	Shire Takeda. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor (C1-INH). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206605	Intervention
244	NCT01034969	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Firazyrt Patient Registry (Icatibant Outcome Survey - IOS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034969	Studientyp
245	NCT04460105	Shire Takeda Development Center Americas IT. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Lanadelumab in Participants Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460105	Population
246	NCT04444895	Shire Takeda Development Center Americas IT. 2020 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention of Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04444895	Intervention
247	NCT00681993	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins Breast Cancer Research Foundation. 2019 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Trial of Partial Breast Irradiation With Various Concurrent Chemotherapy Regimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00681993	Population
248	NCT00005639	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Azacitidine Plus Phenylbutyrate in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors That Have Not Responded to Previous Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005639	Population
249	NCT00486603	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Hydroxychloroquine, Radiation, and Temozolomide Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00486603	Population
250	NCT03965494	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI) BerGenBio ASA. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: AXL Inhibitor BGB324 in Treating Participants With Recurrent Glioblastoma Undergoing Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965494	Population
251	NCT02448420	SOLTI Breast Cancer Research Group. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Study of Palbociclib and Trastuzumab With Endocrine Therapy in HER2-positive Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448420	Population
252	NCT04460430	SOLTI Breast Cancer Research Group. 2021 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Targeting EGFR/ERBB2 With Neratinib in Hormone Receptor (HR)-Positive/HER2-negative HER2-enriched Advanced/Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460430	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
253	NCT02200978	South China Children's Leukemia Group. 2020 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: A Study for Improving the Outcome of Childhood Acute Promyeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200978	Population
254	NCT01435837	Southern Illinois University Carbondale. 2013 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Interaction of Caffeine and Hydration on Voice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435837	Population
255	NCT03696355	St.Jude Children's Research Hospital Kazia Therapeutics Limited. 2020 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Study of GDC-0084 in Pediatric Patients With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma or Diffuse Midline Gliomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696355	Population
256	NCT02114229	St.Jude Children's Research Hospital Millennium Pharmaceuticals ITPUSAI. 2020 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Alisertib Therapy for Rhabdoid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114229	Population
257	NCT01920932	St.Jude Children's Research Hospital Seagen Inc.. 2020 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Adcetris (Brentuximab Vedotin), Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Stage IIB, IIIB and IV Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920932	Population
258	NCT00212446	St.Luke's-Roosevelt Hospital Center. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Evaluate a Prototype Electronic Uterine Inhibitor to Prevent Preterm Contractions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212446	Population
259	NCT01134510	Stanley Jordan MCBCMC. 2017 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Safety & Tolerability of Berinert γ «(C1 Inhibitor) Therapy to Prevent Rejection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134510	Population
260	NCT04347889	Stony Brook University. 2020 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Preventing COVID-19 in Healthcare Workers With HCQ: A RCT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04347889	Population
261	NCT02877550	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2020 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877550	Population
262	NCT04621006	Sydvestjysk Hospital University of Southern Denmark UMC Utrecht Odense University Hospital Sygehus Lillebaelt. 2020 Nov 10. ClinicalTrials.gov: The Contact Activation System and Ulcerative Colitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04621006	Population
263	NCT02115594	Syndax Pharmaceuticals. 2014 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Fulvestrant With and Without Entinostat in Postmenopausal Women With ER+ Advanced Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115594	Population
264	NCT01594398	Syndax Pharmaceuticals. 2016 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Food Effect on Pharmacokinetics of	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Entinostat in Subjects With Breast Cancer or Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01594398	
265	NCT02437136	Syndax Pharmaceuticals Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Ph 1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Population
266	NCT02708680	Syndax Pharmaceuticals Roche Pharma AG. 2018 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab and Entinostat in Patients With a TN Breast Cancer With Phase 1b Lead In. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02708680	Population
267	NCT03051698	T.van der Poll ZonMw: The Netherlands Organisation for Health Research and Development Sanquin Plasma Products BV Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2020 Jun 24. ClinicalTrials.gov: C1-inhibitor in Allergic ASThma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051698	Population
268	NCT00854776	Taipei Veterans General Hospital T. 2010 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Peptic Ulcer Disease in Ischemic Heart Patients Taking Aspirin and Clopidogrel With or Without Proton Pump Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00854776	Population
269	NCT03701555	Takeda. 2021 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), and Gluten Degradation Activity of PvP001, PvP002, and PvP003 in Healthy Adult Volunteers and to Assess the Safety, Tolerability, and PK of PvP001 and PvP002 in Adults With Celiac Disease (CeD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701555	Population
270	NCT01843530	Technische Universität München. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Randomized, Double-blind, Two Arms, Multicenter, Phase III Study of Berinert for Treatment of ACE Induced Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01843530	Population
271	NCT00774982	Teva GTC. 2009 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Pilot Comparative Bioavailability Study of 6Mercaptopurine (Delayed Release vs. Purinethol) in Crohns Disease Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774982	Population
272	NCT03508882	The University of Hong Kong Food and Health Bureau HK. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Pretarsal Versus Preseptal Botulinum Toxin for Patients With Eyelid Spasm. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03508882	Population
273	NCT03037437	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Sorafenib Induced Autophagy Using Hydroxychloroquine in Hepatocellular Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03037437	Population
274	NCT03645200	Tianjin Medical University Second Hospital Jiangsu HengRui Medicine Co.L. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Treatment	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		of Carrying TP53 Harmful Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645200	
275	NCT01694381	TSI L. 2021 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Research Into the Effect of a Clot-dissolving Agent and Its Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694381	Population
276	NCT01275976	UMC Utrecht Sanquin Plasma Products BV. 2015 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Effect of C1-esterase Inhibitor on Systemic Inflammation in Trauma Patients With a Femur or Pelvic Fracture. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275976	Population
277	NCT02822482	UNICANCER. 2019 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Copanlisib in Association With Cetuximab in Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Harboring a PI3KCA Mutation/Amplification and/or a PTEN Loss. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822482	Population
278	NCT00760916	United Therapeutics. 2013 Jan 30. ClinicalTrials.gov: FREEDOM DR: Oral Treprostinil in Combination With an Endothelin Receptor Antagonist (ERA) and/or a Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitor or as Monotherapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00760916	Population
279	NCT04406753	Universidad de Zaragoza. 2020 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Indirect Approach of C0-1 and C2-3 Segments in Flexion-rotation Test. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04406753	Population
280	NCT01886443	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2014 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Combined Drug Approach to Prevent Ischemia-reperfusion Injury During Transplantation of Livers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886443	Population
281	NCT02251041	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2019 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Combined Drug Approach to Prevent Ischemia-reperfusion Injury During Transplantation of Livers (CAPITL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251041	Population
282	NCT03851614	University Health Network TA. 2020 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Basket Combination Study of Inhibitors of DNA Damage Response, Angiogenesis and Programmed Death Ligand 1 in Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851614	Population
283	NCT04414631	University Hospital BSPTBV. 2021 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Conestat Alfa in the Prevention of Severe SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients With COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04414631	Population
284	NCT02869347	University Hospital BSPTBVCTUUHBS. 2018 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor in the Prevention of Contrast-induced Nephropathy in High-risk Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869347	Population
285	NCT02159430	University Hospital C. 2014 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Hereditary AngioEdema, Neurobiology and	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Psychopathology. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159430	
286	NCT02833675	University Hospital G. 2017 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Determination of Specific Biomarkers of Angioneurotic Crisis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833675	Endpunkte
287	NCT03845946	University Hospital G. 2020 Okt 26. ClinicalTrials.gov: CLOUD-R HAE REGISTRY. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03845946	Studientyp
288	NCT02892682	University Hospital M. 2020 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: The Role of the Coagulation Pathways in Recurrent Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892682	Endpunkte
289	NCT02782702	University Hospital T. 2018 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Improvement of Quality of Life of Patients Suffering From Hailey Hailey or Darier Disease After Injections of Botulism Toxin Into Large Folds. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782702	Population
290	NCT03865927	University of Alabama at Birmingham. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: GKT137831 in IPF Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03865927	Population
291	NCT04606914	University of Alabama at Birmingham. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Study of Carboplatin and Mirvetuximab Soravtansine in First-Line Treatment of Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy With Advanced-Stage Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04606914	Population
292	NCT01185171	University of Chicago. 2020 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Trial of Induction Chemotherapy With Carboplatin and Paclitaxel, Followed by Concurrent Chemotherapy/Radiation Therapy With ZD1839 (IRESSA), 5-FU, Hydroxyurea, and Twice-Daily Radiation, Followed by Adjuvant ZD1839 Monotherapy in Patients With Locally Advanced Head & Neck Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01185171	Population
293	NCT04631705	University of Cologne The Clinical Trials Centre Cologne Boehringer Ingelheim. 2020 Nov 17. ClinicalTrials.gov: COVID-19 - Administration of the SARS-CoV-2-Neutralizing Monoclonal Antibody DZIF-10c (Inhalation). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631705	Population
294	NCT03054363	University of Colorado DABCRC. 2021 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Tucatinib, Palbociclib and Letrozole in Metastatic Hormone Receptor Positive and HER2-positive Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054363	Population
295	NCT03617679	University of Colorado DCOINCIN. 2020 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Rucaparib vs Placebo Maintenance Therapy in Metastatic and Recurrent Endometrial Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617679	Population
296	NCT03617731	University of Heidelberg Medical Center. 2020 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Trial on the Effect of Isatuximab to	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Lenalidomide/Bortezomib/Dexamethasone (RVd) Induction and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Myeloma (GMMG HD7). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617731	
297	NCT00827450	University of Lausanne Nestlé® Research Center VS. 2012 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Effects of Coffee on Hepatic Steatosis Induced by a High Fructose Diet. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827450	Population
298	NCT02406794	University of Malaga. 2017 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Effect of Kinesiotaping for the Treatment of Hormone-induced Myalgia in Women Given Breast Cancer Survivors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406794	Population
299	NCT00816413	University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2018 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Donor Stem Cell Transplant, Pentostatin, and Total-Body Irradiation in Treating Patients With Hematological Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816413	Population
300	NCT01120028	University of Oxford National Health Service UKPN. 2020 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Campath, Calcineurin Inhibitor Reduction and Chronic Allograft Nephropathy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120028	Population
301	NCT04317157	University of Sao Paulo Newcastle University. 2020 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Placebo Effects Investigated by Different Experimental Designs. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04317157	Population
302	NCT04150640	University of Wisconsin MI. 2020 Aug 5. ClinicalTrials.gov: P2 5-FU, Oxaliplatin & Liposomal Irinotecan (Nal-IRI) in 1st Line Advanced Esophageal & Gastric. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150640	Population
303	NCT03791476	University of Wisconsin MPTBV. 2020 Dez 14. ClinicalTrials.gov: RUCONEST™ as a Therapeutic Strategy to Reduce the Incidence of Delayed Graft Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03791476	Population
304	NCT02435732	University of Wisconsin MS. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: CINRYZE as a Donor Pre-treatment Strategy in Kidney Recipients of KDPI>60%. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435732	Population
305	NCT00666926	Verastem I. 2013 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Study Of PF-00562271, Including Patients With Pancreatic, Head And Neck, Prostatic Neoplasms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666926	Population
306	NCT01531244	Washington University School of Medicine. 2014 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Isolated Limb Infusion Chemotherapy With Targeted Gene Therapy for Advanced, Unresectable Extremity Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531244	Population
307	NCT01246063	Washington University School of Medicine. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Dexamethasone in Treating	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01246063	
308	NCT01525069	Washington University School of Medicine. 2020 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Hepatic Arterial Infusion in Treating Patients With Locally Advanced, Non-Metastatic Cholangiocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525069	Population
309	NCT03607955	Washington University School of Medicine Aravive I. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Paclitaxel + Carboplatin With AVB-S6-500 in Women With Stage III or IV Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03607955	Population
310	NCT03422094	Washington University School of Medicine Bristol-Myers Squibb National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). 2021 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Neoantigen-based Personalized Vaccine Combined With Immune Checkpoint Blockade Therapy in Patients With Newly Diagnosed, Unmethylated Glioblastoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422094	Population
311	NCT03063203	Washington University School of Medicine Janssen Pharmaceuticals National Institutes of Health (NIH) National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Single Agent Decitabine in TP53 Mutated Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063203	Population
312	NCT03007979	Washington University School of Medicine Pfizer. 2020 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Alternative Dosing Schedule of Palbociclib in Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007979	Population
313	NCT01723774	Washington University School of Medicine Pfizer. 2020 Jul 13. ClinicalTrials.gov: PD 0332991 and Anastrozole for Stage 2 or 3 Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723774	Population
314	NCT03088176	West Cancer Center University of Tennessee Health Science Center Amgen. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Combining Talimogene Laherparepvec With BRAF and MEK Inhibitors in BRAF Mutated Advanced Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088176	Population
315	NCT04101500	Wuhan Union Hospital C. 2019 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Effect of Compound Sodium Chlorate and Aminophylline Tablets on Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04101500	Population
316	NCT03201627	Xinhua Hospital SJTUSoM. 2019 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Study of Lithium Carbonate to Treat Niemann-Pick Type C1 Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201627	Population
317	NCT00402415	Yale University Pfizer. 2013 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Study of Combination of Sirolimus and Sutent in Patients	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		With Advanced Solid Tumors Non-Curable With Standard Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402415	
318	NCT01449201	Yonsei University. 2014 Sep 30. ClinicalTrials.gov: PF-00299804 in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449201	Population
<i>EU ClinicalTrials Register</i>			
319	2014-004531-39	Abbott Deutschland GmbH & Co.KG. 2014 Nov 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Adalimumab for the Maintenance of Clinical Remission in Japanese Subjects With Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004531-39	Population
320	2012-003710-13	Academic Medical Center. 2013 Mrz 21. ClinicalTrialsRegister.eu: C1-inhibitor improves efficacy of red blood cell transfusion in patients suffering from autoimmune hemolytic anemia – an open-labeled pilot trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003710-13	Population
321	2014-005611-16	Academic Medical Center UoA. 2015 Mrz 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of Intravenous Administration of C1-inhibitor on Inflammation and Coagulation after Bronchial Instillation of House Dust Mite Allergen and Lipopolysaccharide in Allergic Asthma Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005611-16	Population
322	2010-019037-10	AZIENDA OSPEDALIERA L.SACCO (A.O.DI RILIEVO NAZIONALE). 2010 Nov 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Icatibant In Treatment of Idiopathic Angio Edema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019037-10	Intervention
323	2010-019670-32	AZIENDA OSPEDALIERA L.SACCO (A.O.DI RILIEVO NAZIONALE). 2013 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Pharmacokinetics and Safety of Human Pasteurised C1-Inhibitor Concentrate (Berinert/CE1145) in Subjects with Congenital C1-INH Deficiency and Frequent Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019670-32	Intervention
324	2011-002339-24	Barts and the London NHS Trust. 2012 Mai 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Open label, single-centre study to evaluate the efficacy of the bradykinin (BK) B2 receptor antagonist, Icatibant, in the relief of symptoms resulting from moderate to severe angioedema unresponsiv... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002339-24	Population
325	2015-005535-40	Baxter Healthcare Corporation. 2016 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fibrin Sealant, Vapour Heated, Solvent/Detergent Treated (FS VH S/D 500 s-apr)	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Compared to DuraSeal Dural Sealant as an Adjunct ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005535-40	
326	2014-002655-26	BioCryst Pharmaceuticals Inc. 2015 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: OPuS-2 A multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX4161 for 12 weeks as an oral prophylaxis treatm... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002655-26	Intervention
327	2015-003242-22	BioCryst Pharmaceuticals Inc. 2015 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: OPuS-4: An open-label study to evaluate the long-term safety of a voralstat in subjects with hereditary angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003242-22	Intervention
328	2015-003923-74	BioCryst Pharmaceuticals Inc. 2015 Dez 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, 4 week, placebo-controlled, dose-ranging, parallel-group study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of BCX7353 as a pre... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003923-74	Intervention
329	2016-001272-29	BioCryst Pharmaceuticals Inc. 2016 Jul 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BCX7353 as a preventative... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001272-29	Intervention
330	2017-003281-27	BioCryst Pharmaceuticals Inc. 2017 Dez 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label study to Evaluate the Long-Term Safety of Daily Oral BCX7353 in subjects with Type I and II Hereditary Angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003281-27	Intervention
331	2013-002319-82	BioCryst Pharmaceuticals Inc.. 2013 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2a double-blind placebo-controlled 2-period crossover study to evaluate the safety and efficacy of BCX4161 as a prophylactic treatment to reduce the frequency of attacks in subjects with he... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002319-82	Intervention
332	2016-001424-55	BioCryst Pharmaceuticals Inc.. 2017 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of single doses of BCX7353 as an acute attack treatment in subjects with heredi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001424-55	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
333	2017-003966-29	BioCryst Pharmaceuticals Inc.. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29	Intervention
334	2011-004154-25	Biotest AG. 2013 Jun 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, phase I/II study investigating pharmacokinetic properties of BT524 and efficacy and safety of BT524 in the treatment and prophylaxis of bleeding in patients with congenit... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004154-25	Population
335	2017-003538-10	Bioverativ USA Inc.. 2017 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, PIVOTAL, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF BIVV009 IN PATIENTS WITH PRIMARY COLD AGGLUTININ DISEASE WHO HAVE A RECENT HISTORY OF BLOOD TRANSFUSION. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003538-10	Population
336	2017-003539-12	Bioverativ USA Inc.. 2017 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF BIVV009 IN PATIENTS WITH PRIMARY COLD AGGLUTININ DISEASE WITHOUT A RECENT HISTORY OF BLOOD TRANSFU... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003539-12	Population
337	2020-000354-10	Celgene Corporation. 2020 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 1/2, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO ASSESS SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PRELIMINARY EFFICACY OF CC-220, ALONE AND IN COMBINATION WITH AN ANTI-CD20 MONOCLONAL ANTIBODY (MAB) IN SUBJECTS W... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000354-10	Population
338	2018-004136-30	Charit ® - Universit ätsmedizin Berlin Klinik für Dermatologie und Allergologie. 2019 Jul 2. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Pilot Study to assess the effect of Lanadelumab on the clinical signs and symptoms of Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004136-30	Intervention
339	2013-000916-10	CSL Behring GmbH. 2013 Dez 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to evaluate the clinical efficacy and safety of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the pro...	Studiendauer

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000916-10	
340	2007-003006-98	Cirurgía General II.Hospital General Universitario Gregorio Marañón. 2007 Jul 16. ClinicalTrialsRegister.eu: ESTUDIO FASE IV, UNICENTRICO, ALEATORIZADO, SIMPLE CIEGO, CONTROLADO, COMPARATIVO DE DOS GRUPOS PARALELOS PARA EVALUAR LA EFICACIA DE TISSUCOL DUO (ADHESIVO BIOLÓGICO A BASE DE FIBRINA) EN LA PREVE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003006-98	Population
341	2010-024242-30	CSL Behring GmbH. 2011 Okt 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective open-label uncontrolled multi-center post-marketing study to assess inhibitory antibody formation in subjects with congenital C1-INH deficiency and acute hereditary angioedema (HAE) att... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024242-30	Population
342	2014-001054-42	CSL Behring GmbH. 2015 Mrz 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, randomized study to evaluate the long-term clinical safety and efficacy of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001054-42	Studentyp
343	2019-003921-99	CSL Behring K.K.. 2020 Apr 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, single-arm, non-randomized phase 3 study to evaluate clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003921-99	Studiendauer
344	2017-000348-17	CSL Behring LLC. 2017 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Double-blind, Randomized-Withdrawal, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Human Plasma-Derived C1-esterase Inhibitor as Add-on to Standard of Care for the Treatment of ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000348-17	Population
345	2018-000605-24	CSL Behring LLC. 2018 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy, pharmacokinetics, and safety of CSL312 in subjects with hereditary angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000605-24	Intervention
346	2020-003918-12	CSL Behring LLC. 2021 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema.	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003918-12	
347	2020-000570-25	CSL Behring LLC. 2021 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy and safety of subcutaneous administration of CSL312 (garadacimab) in the prophylactic tr... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000570-25	Intervention
348	2015-005211-32	Daiichi Sankyo I. 2017 Mrz 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Single Ascending Dose Study to Assess the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of DS-1040b when Added to ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005211-32	Population
349	2020-002774-27	Daiichi Sankyo I. 2021 Jan 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2, Single-arm, Open-label Study of DS-1062a in Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer with Actionable Genomic Alterations and Progressed on or After Kinase Inhibitor Therapy and P... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002774-27	Population
350	2015-003737-95	Dance Biopharm Inc.. 2018 Nov 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-Label, 4-Period Cross-Over Study to Investigate the Inter- and Intra-subject Variability of Dance 501 (Human Insulin Inhalation Solution and Inhaler) in Subjects with Type 1 Diab... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003737-95	Population
351	2015-003672-76	Dance Biopharm Inc.. 2018 Nov 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-Label, 6-Period Cross-Over Study to Investigate the Dose Response of Dance 501 (Human Insulin Inhalation Solution and Inhaler) in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003672-76	Population
352	2016-003567-20	Dept of Infectious Diseases AUH. 2017 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised controlled trial of a 12-dose rifapentine and isoniazid (RPT+INH) regimen using direct observed therapy (DOT) versus 6 months of daily isoniazid for latent tuberculosis infection (LTBI... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003567-20	Population
353	2005-003819-71	Dyax Corp. 2006 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: EDEMA3: Evaluation of DX-8802's Effects in Mitigating Angioedema A double-blind, placebo-controlled study followed by a repeat dosing phase to assess the efficacy and safety of DX-88 (recombinant pl... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003819-71	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
354	2010-022716-39	Dyax Corp.. . ClinicalTrialsRegister.eu: A 3-Part Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Subcutaneous Ecallantide in Prepubertal Paediatric Patients Experiencing Acute Attacks of Hereditary Angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022716-39	Population
355	2015-003943-20	Dyax Corp. aiwsoSp. 2016 Mrz 31. ClinicalTrialsRegister.eu: HELP StudyÖäó: 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003943-20	Intervention
356	2015-005255-27	Dyax Corp.(an indirect wsoSp. 2016 Nov 30. ClinicalTrialsRegister.eu: HELP Study ExtensionTM: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005255-27	Intervention
357	2019-001703-20	Dyax Corporation aTc. 2020 Aug 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema wi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20	Intervention
358	2016-002128-10	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2016 Sep 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An adaptive Phase I/II study to assess safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of RO7112689 in healthy volunteers and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002128-10	Population
359	2008-000654-12	Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M.. 2008 Sep 1. ClinicalTrialsRegister.eu: PHARMACOKINETIC BERINERT P STUDY OF SUBCUTANEOUS VERSUS INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN SUBJECTS WITH MODERATE HEREDITARY ANGIOEDEMA - THE PASSION STUDY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000654-12	Intervention
360	2016-001463-36	Genzyme Corporation. 2018 Jul 25. ClinicalTrialsRegister.eu: ATLAS-INH: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients with Hemophilia A or B, with Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001463-36	Population
361	2009-011843-38	Grachtenhaus-Apotheke IKSeK. 2009 Dez 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Documentation of the efficacy and	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		tolerability of intravesically applied oxybutynin solution in adult patients with detrusor hyperactivity caused by neurological disorder. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011843-38	
362	2020-002225-29	Groupement de Coop ration Sanitaire Ramsay G n rale de Sant pour IÖEnseignement et la Recherche. 2020 Nov 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of the effects of bradykinin antagonists on pulmonary manifestations of COVID-19 infections. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002225-29	Population
363	2017-004969-27	Hospices Civils de Lyon. 2018 Mai 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter randomized open-label trial comparing the efficacy and safety of Infliximab versus Cyclophosphamide in Subjects with Idiopathic Refractory Scleritis CIRIS: Cyclophosphamide vs. Infli... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004969-27	Population
364	2014-001326-15	Ignyta Inc.. 2014 Okt 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, or ALK Molecular Alter... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15	Population
365	2019-000998-23	Institut de Recherches Internationales Servier. 2019 Sep 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, open label, non-randomized study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and clinical activity of S64315 in patients with locally advanced or metastatic breast cancer in co... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000998-23	Population
366	2018-004005-81	Instituto Grifols SA. 2021 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of human plasma-derived fibrinogen concentrate (FIB Grifols) in subjects with congenital afibrinogenaemi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004005-81	Population
367	2019-001044-22	Ionis Pharmaceuticals I. 2020 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Phase 2a Study to Assess the Clinical Efficacy of ISIS 721744, a Second Generation Ligand Conjugated Antisense Inhibitor of Prekallikrein, in Patient... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001044-22	Intervention
368	2020-000197-14	Ionis Pharmaceuticals I. 2020 Jun 16. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Extension Study of ISIS 721744 in Patients with Hereditary Angioedema.	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000197-14	
369	2009-010982-22	ITALFARMACO. 2009 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study of the histone-deacetylase inhibitor GIVINOSTAT (ITF2357) in combination with hydroxyurea in patients with JAK2V617F positive Polycythemia Vera non-responder to hydroxyurea monotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010982-22	Population
370	2008-008444-25	Janssen Infectious Diseases BVBA. 2009 Jun 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008444-25	Population
371	2010-021125-12	Janssen Infectious Diseases BVBA. 2011 Sep 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Early access of TMC207 in combination with other anti-tuberculosis (TB) drugs in subjects with extensively drug resistant (XDR) or pre-XDR pulmonary TB. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021125-12	Population
372	2017-002611-34	Janssen-Cilag International N.V.. 2017 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Multicenter, Multiphase Study of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination with Daratumumab, Compared with Daratumumab Alone in Subjects ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002611-34	Population
373	2004-001540-71	Jerini AG. 2005 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised, double blind, controlled, parallel group, multicentre study of a subcutaneous formulation of Icatibant vs. oral Tranexamic acid for the treatment of hereditary angioedema (HAE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001540-71	Intervention
374	2008-000071-25	Jerini AG. 2009 Sep 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety, Local Tolerability, Convenience, and Efficacy of a Self-Administered Subcutaneous Formulation of Icatibant for the Treatment of Acute Attacks of He... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000071-25	Population
375	2009-015606-19	Jerini US Inc. 2010 Jan 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Randomized Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Icatibant for Subcutaneous Injection in Patients with Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015606-19	Population
376	2018-004489-32	KalVista Pharmaceuticals Ltd. 2019 Mrz 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II, cross-over clinical trial	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		evaluating the efficacy and safety of KVD900, an oral plasma kallikrein inhibitor, in the on-demand treatment of ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004489-32	
377	2020-000140-58	Leiden University Medical Center. 2020 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Complement Inhibition: Attacking the Overshooting Inflammation @fter Traumatic Brain Injury - A phase II trial on the safety and efficacy of C1 esterase inhibitor Cinryze for the acute management o... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000140-58	Population
378	2013-000261-36	LFB Biotechnologies. 2013 Nov 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical pharmacology, efficacy and safety study of FGTW in paediatric patients with severe congenital fibrinogen deficiency. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000261-36	Population
379	2015-002384-42	Medical Research Institute of New Zealand. 2016 Okt 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised Controlled Trial of the efficacy and safety of an ICS/LABA reliever therapy regimen in asthma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002384-42	Population
380	2012-001670-28	Medizinische Fakultät der Technischen Universität München. 2013 Mrz 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE) Induced Angioedema BERINERT Randomized, double-blind, two arms, multicenter, Phase III study of Berinert for treatment of ACE induced Angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001670-28	Population
381	2011-002403-15	OCTAPHARMA AG. 2012 Aug 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, controlled, randomised, cross-over study investigating the pharmacokinetic properties, surrogate efficacy and safety of Octafibrin compared to Haemocomplettan P/ RiaSTAPTM in subjec... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002403-15	Population
382	2019-001693-28	Octapharma Pharmazetika Produktionsges.m.b.H.. 2020 Feb 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective, open-label, single arm, multicenter, pharmacokinetic, and safety study of a single dose intravenous human plasma-derived C1 Esterase Inhibitor (C1-INH) concentrate in patients with con... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001693-28	Intervention
383	2020-001173-69	Pernille Ravn. 2020 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Impact of LTBI treatment on glucose tolerance and chronic inflammation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001173-69	Population
384	2006-005573-21	Pfizer Inc 2E4SNYN1. 2007 Jan 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A TWO-ARM RANDOMIZED OPEN LABEL PHASE 2 STUDY OF CP-751,871 IN	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		COMBINATION WITH EXEMESTANE VERSUS EXEMESTANE ALONE AS FIRST LINE TREATMENT FOR POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH HORMONE RECEPTOR POSITIVE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005573-21	
385	2014-002839-33	Pharming Group NV. 2015 Jul 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Period Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Recombinant Human C1 Inhibitor in the Prophylaxis of Angioedema ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002839-33	Intervention
386	2005-000206-31	Pharming Technologies B.V.. 2004 Jun 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, placebo-controlled, double-blind Phase III study of the efficacy and safety of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of acute attacks in patients with hereditary angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000206-31	Population
387	2004-004282-15	Pharming Technologies B.V.. 2005 Jun 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, placebo-controlled, double-blind Phase III study of the efficacy and safety of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of acute attacks in patients with hereditary angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004282-15	Population
388	2009-010736-18	Pharming Technologies B.V.. 2009 Mai 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label exploratory Phase II study of the safety and prophylactic effect of a weekly 50 U/kg rC1INH treatment in asymptomatic patients with hereditary C1INH deficiency (HAE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010736-18	Intervention
389	2011-000049-19	Pharming Technologies B.V.. 2011 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIIb randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension evaluating the efficacy, safety and immunogenicity of recombinant human C1 inhibitor for the treatment o... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000049-19	Population
390	2011-000987-92	Pharming Technologies B.V.. 2011 Sep 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, phase II, single arm study to evaluate the safety, immunogenicity, pharmacokinetics and efficacy of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of acute attacks in pediatric patien... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000987-92	Intervention
391	2018-002904-14	Pharming Technologies B.V.. 2019 Jun 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, Open Label, Proof of Concept Study to investigate Tolerability and Safety of	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Treatment with Recombinant Human C1 Inhibitor in Patients with Preeclampsia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002904-14	
392	2020-003445-11	Pharvaris Netherlands BV. 2021 Jan 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, double-blind, placebo-controlled, Randomized, cross-over, dose-ranging study of oral PHA-022121 for Acute treatment of angioedema attacks in Patients with hereditary angioedema due to C... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003445-11	Population
393	2017-003933-27	Polyphor Ltd.. 2018 Jan 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, open-label, randomized, active-controlled, parallel group, pivotal study to investigate the efficacy, safety and tolerability, and pharmacokinetics of murepavadin combined with one a... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003933-27	Population
394	2011-002222-46	Radboud University Nijmegen Medical Centre. 2013 Sep 4. ClinicalTrialsRegister.eu: In vivo effects of C1-esterase inhibitor on innate immune response during endotoxemia in human - VECTOR-II study A randomized controlled pilot study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002222-46	Population
395	2019-003721-25	Region Östergötland. 2020 Feb 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized prospective phase II clinical trial investigating pharmacokinetics and safety aspects of higher doses of rifampicin and pyrazinamide in an shortened tuberculosis treatment compared to st... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003721-25	Population
396	2017-000076-28	Roche Farma S.A (Soc.Unipersonal) que realiza el ensayo. 2017 Aug 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORIN... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28	Population
397	2018-002093-42	Shire (Shire is now part of Takeda). 2020 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: SPRING STUDY: An Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002093-42	Population
398	2011-003825-81	Shire Orphan Therapies I. 2012 Feb 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Non-Randomized Study to Assess the Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of a Single Subcutaneous Administration of Icatibant in Children and Adolescents with	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Heredi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003825-81	
399	2015-000726-11	Shire ViroPharma I. 2016 Mai 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized double-blind placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Cinryze™ (C1 esterase inhibitor [human]) for the treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney t... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000726-11	Population
400	2015-002478-19	Shire ViroPharma I. 2016 Jun 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Two-period, Three-sequence, Partial Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of 2000 IU of C1 Este... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002478-19	Intervention
401	2013-002453-29	Shire ViroPharma Incorporated. 2014 Mrz 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, SINGLE-BLIND, DOSE-RANGING, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF CINRYZE™ (C1 ESTERASE INHIBITOR [HUMAN]) FOR THE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002453-29	Population
402	2019-004823-20	Takeda Development Center Americas (TDCA). 2021 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema with Normal C1-Inhibitor (C1-INH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004823-20	Intervention
403	2017-001770-42	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. 2018 Okt 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter phase II non-randomised trial assessing the efficacy of Domatinostat plus avelumab in patients with previously treated advanced mismatch repair proficient oesophagogastric and colore... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001770-42	Population
404	2012-002094-58	Unidad de Investigaci n en Tuberculosis de Barcelona (UITB). 2012 Okt 26. ClinicalTrialsRegister.eu: An evaluation of adherence to LTBI treatment with 12 doses of once weekly rifapentine and isoniazid given as self-administered versus directly-observed therapy: iAdhere. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002094-58	Population
405	2016-005083-34	University Medical Center Utrecht. 2017 Aug 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Conestat alfa as prophylactic treatment for idiopathic non-histaminergic acquired angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005083-34	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
406	2010-024327-24	University Medical Centre Utrecht. 2011 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of C1-esterase inhibitor on systemic inflammation in trauma patients with a femur fracture. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024327-24	Population
407	2020-001739-28	UZLeuven. 2020 Mai 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, open-label, adaptive, proof-of-concept clinical trial of modulation of host thromboinflammatory response in patients with COVID-19. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001739-28	Population
408	2011-000369-11	ViroPharma Incorporated. 2011 Jul 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, single-dose study to evaluate the response and pharmacokinetics/pharmacodynamics of different doses of Cinryze _T « [C1 Inhibitor (human)] for treatment of acute angioedema attacks in child... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000369-11	Population
409	2012-000083-24	ViroPharma Incorporated. 2012 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, DOSERANGING, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF CINRYZE _T « (C1 ESTERASE INHIBITOR [HUMAN]) WITH RE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000083-24	Intervention
410	2012-000441-12	ViroPharma Incorporated. 2012 Sep 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the safety and effect of Cinryze (C1 Esterase Inhibitor (Human)) for the treatment of acute antibody-mediated rejection in rec... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000441-12	Population
411	2004-001186-17	ZLB Behring GmbH. 2005 Sep 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Human pasteurized C1 esterase inhibitor concentrate (CE1145) in subjects with congenital C1-INH deficiency and acute abdominal or facial HAE attacks. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001186-17	Population
412	2005-003139-38	ZLB Behring GmbH. 2015 Feb 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label extension study of CE1145 (Human pasteurized C1 esterase inhibitor concentrate) in subjects with congenital C1-INH deficiency and acute HAE attacks. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003139-38	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
413	NCT03266991	Aarhus University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Treatment of Latent Tuberculosis in Socially Marginalised	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Citizens. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03266991	
414	NCT01020292	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Trial of the Protease Inhibitor Nelfinavir and Concurrent Radiation and Temozolomide in Patients With WHO Grade IV Glioma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01020292	Population
415	NCT00915694	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Nelfinavir Mesylate, Radiation Therapy, and Temozolomide in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00915694	Population
416	EUCTR2012-003710-13-NL	Academic Medical Center. 2013 Aug 19. WHO ICTRP: C1-inhibitor improves efficacy of red blood cell transfusion in patients suffering from autoimmune hemolytic anemia – an open-labeled pilot trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003710-13-NL	Population
417	NL8164	Academic Medical Center (. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: C1-inhibitor improves recovery of red blood cell transfusion in patients suffering from autoimmune hemolytic anemia – an open-labeled pilot trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8164	Population
418	EUCTR2014-005611-16-NL	Academic Medical Center UoA. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: Effect of Intravenous Administration of C1-inhibitor on Inflammation and Coagulation after Bronchial Instillation of House Dust Mite Allergen and Lipopolysaccharide in Allergic Asthma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005611-16-NL	Population
419	NCT01589497	AIDS Clinical Trials Group. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Essentiality of INH in TB Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01589497	Population
420	NCT01936831	AIDS Clinical Trials Group. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: High-Dose Isoniazid Among Adult Patients With Different Genetic Variants of INH-Resistant Tuberculosis (TB). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01936831	Population
421	NCT00698334	All India Institute of Medical Sciences ND. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Efficacy of Thrice Weekly Directly Observed Treatment, Short-course (DOTS) in HIV-associated Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00698334	Population
422	EUCTR2016-001463-36-HU	Alnylam Pharmaceuticals I. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: A Study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		patients with inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001463-36-HU	
423	NCT01581177	Amphastar Pharmaceuticals I. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Albuterol DPI (A006) Clinical Study-B2: Efficacy, Dose-Ranging and Initial Safety Evaluation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01581177	Population
424	NCT01087190	Asan Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Isoniazid (INH) Treatment Based on ELISPOT Assay. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01087190	Population
425	KCT0000610	Asan Medical Center. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Discontinuation of ethambutol in pulmonary tuberculosis based on results of the MTBDRplus assay. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000610	Population
426	NCT04500002	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Isonicotinic Acid Hydrazide (INH) Pretreatment With Misoprostol Versus Misoprostol Alone in Missed Abortion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500002	Population
427	NCT04499976	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Isonicotinic Acid Hydrazide Pretreatment With Misoprostol Induction of Abortion in First-trimester Missed Miscarriage. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04499976	Population
428	NCT04500470	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketoprofen With or Without Vaginal Isonicotinic Acid Hydrazide Prior to Hysterosalpingography. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500470	Population
429	NCT04500496	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vaginal Dinoprostone Versus Isonicotinic Acid Hydrazide Prior to Diagnostic Office Hysteroscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500496	Population
430	NCT04499989	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vaginal Isonicotinic Acid Hydrazide (INH) Administration Prior to T380A Intrauterine Device Insertion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04499989	Population
431	NCT04500028	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vaginal Isonicotinic Acid Hydrazide Administration Prior to Insertion Levonorgestrel-releasing Intrauterine System. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500028	Population
432	NCT04500015	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vaginal Isonicotinic Acid Hydrazide Administration Prior to Intrauterine Device Insertion.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500015	
433	NCT04500522	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vaginal Isonicotinic Acid Hydrazide Prior to Diagnostic Office Hysteroscopy in Primarily Infertile Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500522	Population
434	NCT04051710	Aurobindo Pharma Ltd. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Clinical Pharmacodynamic Bioequivalence Study of Beclomethasone Dipropionate 40 mcg INH. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04051710	Population
435	CTRI/2019/02/017719	Aurobindo Pharma Research Center. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of Beclomethasone Dipropionate Metered Dose Inhaler in patients with Asthma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017719	Population
436	EUCTR2010-019670-32-IT	AZIENDA OSPEDALIERA LS. 2014 Feb 3. WHO ICTRP: Pharmacokinetics and Safety of Human Pasteurised C1-Inhibitor Concentrate (Berinert/CE1145) in Subjects with Congenital C1-INH Deficiency. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019670-32-IT	Intervention
437	EUCTR2015-005535-40-CZ	Baxter Healthcare Corporation. 2018 Sep 24. WHO ICTRP: not applicable. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005535-40-CZ	Population
438	EUCTR2015-005535-40-DE	Baxter Healthcare Corporation. 2018 Okt 15. WHO ICTRP: not applicable. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005535-40-DE	Population
439	EUCTR2010-018480-42-DE	Baxter IG. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A RANDOMIZED, CONTROLLED, MULTICENTER PHASE 2 STUDY TO EVALUATE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018480-42-DE	Population
440	NCT01760343	Behring CSL. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Two Formulations of C1-esterase Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01760343	Population
441	NCT01108848	Behring CSL. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Patient Registry Study of Berinert TM in Normal Clinical Practice. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01108848	Studientyp
442	NCT00292981	Behring CSL. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: C1 Esterase Inhibitor in Hereditary Angioedema (HAE)(Extension Study).	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00292981	
443	NCT02316353	Behring CSL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Long-term Clinical Safety and Efficacy of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02316353	Studientyp
444	NCT03221842	Behring CSL. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Human Plasma-derived C1-esterase Inhibitor as add-on to Standard of Care for the Treatment of Refractory Antibody Mediated Rejection (AMR) in Adult Renal Transplant Recipients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03221842	Population
445	NCT01576523	Behring CSL. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Clinical Pharmacology and Safety of C1-esterase Inhibitor Administered by the Subcutaneous Route. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01576523	Intervention
446	NCT01912456	Behring CSL. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01912456	Studiendauer
447	NCT04156568	Beijing CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Multicentre, Cohort Study of Screening and Preventive Intervention for Latent Tuberculosis Infection in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04156568	Population
448	ISRCTN87180032	Bern University. 2018 Sep 24. WHO ICTRP: Prevention of ischemia/reperfusion injury by C1 esterase inhibitor (C1 INH): Assessment of reperfusion injury in total knee arthroplasty. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN87180032	Population
449	EUCTR2017-003539-12-ES	Bioverativ USA Inc.. 2018 Feb 12. WHO ICTRP: A study to determine the safety and effectiveness of study drug BIVV009 in patients with Primary Agglutinin Disease without recent history of blood transfusions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003539-12-ES	Population
450	EUCTR2017-003538-10-AT	Bioverativ USA Inc.. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: Open-Label with BIVV009 in patients with Cold Agglutinin Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003538-10-AT	Population
451	EUCTR2009-012069-70-DK	Bispebjerg Hospital Ra ARU. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Blood- and urinary concentrations of inhaled salmeterol in	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		asthmatic subjects and elite athletes with asthma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012069-70-DK	
452	NCT00900783	Bristol-Myers S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study of FV-100 Versus Valacyclovir in Patients With Herpes Zoster. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00900783	Population
453	NCT01159808	Bristol-Myers S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Single Ascending Oral Doses of INX-08189 in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159808	Population
454	NCT00198289	Bristol-Myers S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Aurexis™ in Cystic Fibrosis Subjects Chronically Colonized With Staphylococcus Aureus in Their Lungs. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00198289	Population
455	NCT01425970	Bristol-Myers S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Chronically-infected HCV Genotype 2 and 3 Treatment-naive Subjects: Part A: Safety and Efficacy of INX-08189 With Peg IFN Alfa-2a and Ribavirin. Part B: INX-08189 in Interferon Free Treatment With Daclatasvir and/or Ribavirin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425970	Population
456	NCT00198302	Bristol-Myers S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Clinical Trial Comparing Safety and Pharmacokinetics of Standard Antibiotic Therapy, Plus Aurexis™ or Placebo, for Treatment of Staphylococcus Aureus Bacteremia (SAB). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00198302	Population
457	NCT01471704	Bristol-Myers S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between INX-08189 and Verapamil HCL ER in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471704	Population
458	NCT01250366	Bristol-Myers S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of the Safety & PK of INX-08189 in Chronically-infected HCV, Treatment-naïve Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250366	Population
459	NCT01445795	Bristol-Myers S. 2016 Jul 4. WHO ICTRP: Safety Study of INX-08189, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic With Ribavirin and Food Effect Study, in Chronically-infected Genotype 1 Hepatitis C Virus, Treatment-naïve Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445795	Population
460	ISRCTN53253537	Canadian Institutes of Health Research (Canada). 2020 Aug 24. WHO ICTRP: Study to compare two methods of treatment to prevent active tuberculosis (TB) in children.	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53253537	
461	NCT02134314	Cedars-Sinai Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: C1INH Inhibitor Preoperative and Post Kidney Transplant to Prevent DGF & IRI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02134314	Population
462	NCT04696146	Cedars-Sinai Medical Center. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Berinert (C1INH) vs Placebo for DGF/IRI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04696146	Population
463	NCT01582711	Centers for Disease Control and Prevention. 2015 Aug 10. WHO ICTRP: Study 33: Adherence to Latent Tuberculosis Infection Treatment 3HP SAT Versus 3HP DOT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582711	Population
464	NCT00023452	Centers for Disease Control and Prevention. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Three Months of Weekly Rifapentine and Isoniazid for M. Tuberculosis Infection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00023452	Population
465	NCT03029728	Centogene AR. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Biomarker for Hereditary AngioEdema Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03029728	Endpunkte
466	EUCTR2018-004136-30-DE	Charit U - Univ. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Lanadelumab tested in patients suffering from hereditary angioedema with normal C1-Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004136-30-DE	Intervention
467	EUCTR2006-002489-20-GB	Chiesi FS. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A 48-WEEK, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMISED, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, 3-ARM PARALLEL GROUP CLINICAL STUDY OF C OMBINATION C OMBINATION BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE ADMINISTERED VIA pMDI WITH HFA-134a PROPELLANT (CHF 1535) VERSUS C OMBINATION C OMBINATION BUDESONIDE PLUS FORMOTEROL DPI (SYMBICORT T TURBOHALER T , ASTRAZENECA) VERSUS FORMOTEROL DPI (OXIS T TURBOHALER T , ASTRAZENECA) IN PATIENTS WITH STABLE SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002489-20-GB	Population
468	ISRCTN81772352	Chuangxinhui Biotech Venture Capital Co. LC. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Multicentre clinical study of the efficacy and safety of INhaled INSulin aerosol in the treatment of type 2 diabetes.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN81772352	
469	EUCTR2007-003006-98-ES	Cirurgía General II.Hospital General Universitario Gregorio Marañón. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: ESTUDIO FASE IV, UNICENTRICO, ALEATORIZADO, SIMPLE CIEGO, CONTROLADO, COMPARATIVO DE DOS GRUPOS PARALELOS PARA EVALUAR LA EFICACIA DE TISSUCOL DUO (ADHESIVO BIOLÓGICO A BASE DE FIBRINA) EN LA PREVENCIÓN DE FUGAS POR DEFECTOS DE CICATRIZACIÓN EN ANASTOMOSIS DEL TUBO DIGESTIVO DE ALTO RIESGO. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003006-98-ES	Population
470	EUCTR2017-000348-17-GB	CSL Behring LLC. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000348-17-GB	Population
471	EUCTR2017-000348-17-BE	CSL Behring LLC. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Efficacy and safety of human plasma-derived C1-esterase inhibitor as add-on to standard of care for the treatment of refractory antibody mediated rejection (AMR) in adult renal transplant recipients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000348-17-BE	Population
472	EUCTR2010-024242-30-PL	CSL BG. 2014 Dez 8. WHO ICTRP: Clinical study where patients with hereditary angioedema (rapid swelling caused by an inherited condition) will be treated with a marketed drug called Berinert™ to assess formation of inhibitory antibodies (proteins that may decrease the responsiveness to Berinert™ and lead to requirement of higher doses of Berinert™). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024242-30-PL	Population
473	EUCTR2014-001054-42-DE	CSL BG. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: A study to evaluate the long-term clinical safety and efficacy of subcutaneously administered C1-esterase inhibitor in the prevention of hereditary angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001054-42-DE	Studentyp
474	NCT02716610	Dance Biopharm Inc.. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Dose-Response and Variability of Inhaled Insulin in Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716610	Population
475	NCT02713841	Dance Biopharm Inc.. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Pharmacologic Response and Safety of Inhaled Insulin in Type 1 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713841	Population
476	CTRI/2020/03/023916	DBT. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Childhood Tuberculosis and Malnutrition.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023916	
477	CTRI/2016/05/006928	Department of Biotechnology. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Verapamil Dose finding Study in Adult Patients with Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006928	Population
478	ChiCTR-INh-16008198	Department of Hematology CHTSMU. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Clinical investigation on the efficacy and safety of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy (CAR-T) in relapsed and refractory multiply myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INh-16008198	Population
479	JPRN-UMIN000012273	Department of Obstetrics and Gynecology Muh. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A multicenter clinical study to test the efficacy and safety of C1-inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012273	Population
480	CTRI/2019/05/019222	Department of Science and Technology. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A Comparative study of different treatment regimes for brain tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019222	Population
481	ChiCTR2000036343	Department of tuberculosis SPHCC. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: A single-center, open-label, randomized controlled trial for mycobacterial phage cocktail strategy for the treatment of superficial lymph node tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036343	Population
482	EUCTR2016-003567-20-DK	Dept of Infectious Diseases AUH. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: A comparison of two different treatment regimens for latent tuberculosis in socially marginalised people. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003567-20-DK	Population
483	NCT03051698	der Poll Tv. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: C1-inhibitor in Allergic ASThma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051698	Population
484	EUCTR2019-001703-20-GB	Dyax Corporation. 2020 Sep 15. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-GB	Intervention
485	EUCTR2019-001703-20-PL	Dyax Corporation. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-PL	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
486	EUCTR2019-001703-20-HU	Dyax Corporation. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-HU	Intervention
487	EUCTR2019-001703-20-DE	Dyax Corporation. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-DE	Intervention
488	PER-047-14	El Instituto Nacional de Alergia. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: A5290 RIFAMPIN-BASED TB TREATMENT VS. RIFABUTIN-BASED TB TREATMENT IN HIV. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-047-14	Population
489	EUCTR2008-000654-12-DE	Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Univ. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: PHARMACOKINETIC BERINERT P STUDY OF SUBCUTANEOUS VERSUS INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN SUBJECTS WITH MODERATE HEREDITARY ANGIOEDEMA - THE PASSION STUDY - PASSION STUDY. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000654-12-DE	Intervention
490	RBR-5s2mqg	Faculdade de Ciências M@dicas da Univ. 2021 Jan 26. WHO ICTRP: The effect of an inhibitor of pulmonary inflammation in patients with Covid-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-5s2mqg	Population
491	CTRI/2019/07/020139	Foundation for Innovative New Diagnostics India. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Gene Xpert XDR-TB Kit Evaluation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020139	Population
492	NCT03728725	Foundation for Innovative New Diagnostics S. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Xpert MTB/XDR Clinical Evaluation Trial http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03728725	Population
493	EUCTR2004-002079-18-CZ	Fujisawa G. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE BLIND, DOUBLE-. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002079-18-CZ	Population
494	EUCTR2004-002078-45-CZ	Fujisawa G. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TACROLIMUS MDI AS ADD-ON THERAPY TO ICS AND LABA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002078-45-CZ	Population
495	NCT02983994	Fundaci@n P@blica AP. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Errors in the Use of Turbuhaler and Spiromax Devices	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Patients With Asthma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983994	
496	NCT00406965	Genentech I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of HAE1 in Subjects With Moderate to Severe Allergic Asthma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00406965	Population
497	EUCTR2016-001463-36-GB	Genzyme Corporation. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: A Study of Fitusiran in Hemophilia A and B Patients with Inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001463-36-GB	Population
498	EUCTR2016-001463-36-BG	Genzyme Corporation. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A Study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients with inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001463-36-BG	Population
499	EUCTR2016-001463-36-PT	Genzyme Corporation. 2020 Mai 4. WHO ICTRP: A Study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients with inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001463-36-PT	Population
500	TCTR20140901001	government. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Use of brain perfusion SPECT to determine responder to choline esterase inhibitor to reduce national therapeutic cost. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20140901001	Population
501	EUCTR2008-007053-13-DE	Grachtenhaus-Apotheke IKS. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III zur Bestimmung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von intravesikal verabreichter Oxybutynin-Lösung bei Kindern/Jugendlichen mit neurogen bedingter Detrusorhyperaktivität. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007053-13-DE	Population
502	EUCTR2009-011843-38-DE	Grachtenhaus-Apotheke IKS. 2012 Aug 7. WHO ICTRP: Documentation of the efficacy and tolerability of oxybutynin solution applied directly into the bladder in adult patients with incontinence. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011843-38-DE	Population
503	EUCTR2020-002225-29-FR	Groupement de Coopération Sanitaire Ramsay Gériatrie de Santé pour l'Enseignement et la Recherche. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: Evaluation of the effects of bradykinin antagonists on pulmonary manifestations of COVID-19 infections. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002225-29-FR	Population
504	NCT03828279	HAE Global Registry Foundation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Global Registry to Gather Data on Natural History of	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Patients With Hereditary Angioedema Type I and II. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03828279	
505	NCT02430259	Huashan H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy of Weekly Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02430259	Population
506	NCT04705831	IMMUNOe Research Center. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Benefit of RUCONEST in Improving Neurological Symptoms in Post COVID-19 Infection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04705831	Population
507	NCT03576469	IMMUNOe Research Center. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Benefit of RUCONEST in Subjects Who Experience ADRs Related to IVIG Infusions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576469	Population
508	CTRI/2019/04/018577	Indian Council of Medical Research. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Synergistically acting Rifampicin and Faropenem in Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018577	Population
509	CTRI/2013/03/003481	Indian Council of Medical Research. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: To asses the Efficacy, Safety and Tolerability of 4-month regimen containing Ofloxacin compared to the. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/03/003481	Population
510	DRKS00021579	Institut für Rechtsmedizin Bonn LB. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Influence of the esterase inhibitor sodium fluoride on whole blood or serum concentrations of common psychotropic drugs and substitution therapeutics. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00021579	Population
511	PER-103-11	INSTITUTO NACIONAL DE ALER. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: PHASE III CLINICAL TRIAL OF ULTRA-SHORT-COURSE RIFAPENTINE/ISONIAZID FOR THE PREVENTION OF ACTIVE TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS WITH LATENT TUBERCULOSIS INFECTION. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-103-11	Population
512	PER-081-12	INSTITUTO NACIONAL DE ALER. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: TRIPLE BLIND, RANDOMIZED, DOSE-RANGING TRIAL OF HIGH-DOSE RIFAMPIN IN PATIENTS WITH NEW, SMEAR-POSITIVE TB (HIGH DOSE RIFAMPIN OF HIRIF STUDY). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-081-12	Population
513	PER-016-09	Institutos Nacionales de Salud (NIH) seidIEUdA. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: STUDY OF EFFECTIVENESS AND	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		TOLERABILITY OF ISONIAZIDE / RIFAPENTIN ONCE A WEEK FOR THREE MONTHS VERSUS ISONIAZIDE DAILY FOR NINE MONTHS FOR THE TREATMENT OF A LATENT INFECTION WITH TUBERCULOSIS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-016-09	
514	NCT00080119	International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daily Isoniazid to Prevent Tuberculosis in Infants Born to Mothers With HIV. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00080119	Population
515	IRCT2015112421506N3	Iran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: INH plus misoprostol vs. misoprostol alone for early medical abortion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015112421506N3	Population
516	EUCTR2009-010982-22-IT	ITALFARMACO. 2013 Jan 7. WHO ICTRP: Phase II study of the histone-deacetylase inhibitor GIVINOSTAT (ITF2357) in combination with hydroxyurea in patients with JAK2V617F positive Polycythemia Vera non-responder to hydroxyurea monotherapy - GIVINOSTAT + Hydroxyurea in Polycythemia Vera. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010982-22-IT	Population
517	EUCTR2008-000071-25-DE	Jerini AG. 2013 Mai 6. WHO ICTRP: Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety, Local Tolerability, Convenience, and Efficacy of a Self-Administered Subcutaneous Formulation of Icatibant for the Treatment of Acute Attacks of Hereditary Angioedema - EASSI - Evaluation of the Safety of Self-administration with Icatibant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000071-25-DE	Population
518	NCT00748202	Johann Wolfgang Goethe University Hospitals. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Berinert P Study of Subcutaneous Versus Intravenous Administration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00748202	Intervention
519	NCT00107887	Johns Hopkins University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: TB (Tuberculosis) Preventive Therapy for HIV Patients With Access to HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00107887	Population
520	NCT04703075	Johns Hopkins University. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Treatment Success and Safety of 4 Weeks of Daily Rifapentine and Isoniazid (1HP) vs. 12 Weeks of Weekly Rifapentine and Isoniazid (3HP) for Prevention of Tuberculosis in HIV-uninfected Individuals (1v3HP for TPT in HIV-uninfected Individuals). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04703075	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
521	NCT02958709	Johns Hopkins University. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Optimizing Treatment to Improve TBM Outcomes in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02958709	Population
522	NCT03177005	Joshua S.Jacobs M. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Expanded Access for Hereditary Angioedema (HAE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03177005	Studententyp
523	TCTR20190128002	Khon KH. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Efficacy of N-acetylcysteine for sputum smear conversion in pulmonary tuberculosis; multicenter open-label pragmatic randomized controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190128002	Population
524	NCT01032499	Laboratorios Goulart SA. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Open and Comparative Study to Measure Tolerability and Efficacy of Taro Elixir. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01032499	Population
525	EUCTR2020-000140-58-NL	Leiden University Medical Center. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: Cinryze for the acute management of severe traumatic brain injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000140-58-NL	Population
526	NCT04489160	Leiden University Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Complement Inhibition: Attacking the Overshooting Inflammation after Traumatic Brain Injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04489160	Population
527	NL8387	Leiden University Medical Center. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Complement Inhibition: Attacking the Overshooting Inflammation after Traumatic Brain Injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8387	Population
528	NCT03590912	Lumbini MC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Cost Analysis of Steroids in Treatment of Otitis Media With Effusion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590912	Population
529	NCT00170209	McGill University. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Rifampin Versus Isoniazid for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children (P4v9). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00170209	Population
530	EUCTR2012-001670-28-DE	Medizinische Fakultät der Technischen Univ. 2018 Okt 15. WHO ICTRP: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE) Induced Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001670-28-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
531	NCT01615874	Merck S;Dohme Corp.. 2015 Okt 6. WHO ICTRP: Study of the Effect of Mometasone Furoate/Formoterol (MF/F), Montelukast and Beclomethasone Dipropionate (BDP) on Plasma Cortisol Levels of Children 5-11 Years Old With Persistent Asthma (P05574). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01615874	Population
532	NCT01759602	Michael L. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: C1-esterase Inhibitor (Cinryze) for Acute Treatment of Neuromyelitis Optica Exacerbation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01759602	Population
533	JPRN-UMIN000012243	National Center for Global Health and Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Safety and efficacy of extended pyrazinamide (PZA) administration for prolonged smear positive pulmonary tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012243	Population
534	NCT01119521	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study of Pre-clearance of Latent Tuberculosis Infection And BCG Revaccination. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01119521	Population
535	NCT01404312	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Brief Rifapentine-Isoniazid Evaluation for TB Prevention (BRIEF TB). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01404312	Population
536	NCT04311502	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Clofazimine- and Rifapentine-Containing Treatment Shortening Regimens in Drug-Susceptible Tuberculosis: The CLO-FAST Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04311502	Population
537	NCT04272242	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Drug-Drug Interactions Between Rifapentine and Dolutegravir in HIV/LTBI Co-Infected Individuals. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04272242	Population
538	NCT00396084	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Early Bactericidal Activity of Linezolid, Gatifloxacin, Levofloxacin, Isoniazid (INH) and Moxifloxacin in HIV Negative Adults With Initial Episodes of Sputum Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00396084	Population
539	NCT02651259	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluating PK, Tolerability, and Safety of Rifapentine and Isoniazid in	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Pregnant and Postpartum Women. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02651259	
540	NCT01494038	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluating the Safety of Immediate Versus Deferred Isoniazid Preventive Therapy Among HIV-Infected Pregnant Women. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01494038	Population
541	NCT00042289	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289	Population
542	NCT03568383	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568383	Population
543	NCT02771249	National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Impact of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid on the Steady State Pharmacokinetics of Dolutegravir and Darunavir Boosted With Cobicistat in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771249	Population
544	NCT02076685	National Taiwan University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: NAT2 Genotyping in Re-challenge Protocol of INH Titration in Patients With Anti-TB Medications-induced Hepatitis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02076685	Population
545	NCT00728546	National Taiwan University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: NAT2 in Re-challenge of INH in Patients With Hepatitis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00728546	Population
546	CTRI/2020/03/024046	NIAID National Institute of Child Health and Human Development. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: This is a study to compare the efficacy and safety of the drug Delamanid (DLM) versus Isoniazid (INH) for preventing Tuberculosis in Household contacts (HHCs) of adults with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). An HHC are persons who lives in the same house as the MDR-TB patient. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/024046	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
547	CTRI/2019/07/020048	NIH DAID. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients (PHOENIX MDR-TB). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020048	Population
548	NCT04600167	Nyanda EN. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Preventive Treatment Of Latent Tuberculosis Infection In People With Diabetes Mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04600167	Population
549	NCT02936479	NYU LH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: C1-Inhibitor (INH) for Refractory Antibody Mediated Renal Allograft Rejection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02936479	Population
550	JPRN-UMIN000015686	Obstetrics and Gynecology HUSoM. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A clinical multicenter study on efficacy and safety of C1-inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015686	Population
551	ISRCTN36746902	Octapharma A. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Pharmacokinetics and safety of IV Injection of OCTA-C1-INH in hereditary angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN36746902	Intervention
552	EUCTR2019-001693-28-DE	Octapharma PP. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: Single-arm pharmacokinetic phase 2a study of a single dose intravenous human plasma-derived C1-INH involving 20 HAE type I or type II patients, aged 18 years or older. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001693-28-DE	Intervention
553	NCT02308098	Orion Corporation. 2015 Aug 3. WHO ICTRP: To Confirm Equivalent Bronchodilator Efficacy of the Test Product Compared to the Reference Product. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02308098	Population
554	ChiCTR1800018242	Peking Union Medical College Hospital CAoMSaPUMC. 2018 Sep 10. WHO ICTRP: Nine Month Isoniazid versus Three Month Isoniazid plus Rifapentine for Treatment of Tuberculosis Infection in Rheumatic Patients: A Randomized Controlled Trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018242	Population
555	NCT01151735	Penn State University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: C1-INH Compared to Placebo at the Time of Prodromal Symptoms for Hereditary Angioedema (HAE) Exacerbation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01151735	Intervention
556	NCT00372996	Pfizer. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Study Of CP-751,871 In Combination With Exemestane In Postmenopausal Women	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		With Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00372996	
557	EUCTR2004-004282-15-IT	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A randomized, placebo-controlled, double-blind Phase III study of the efficacy and safety of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of acute attacks in patients with hereditary angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004282-15-IT	Population
558	EUCTR2005-000206-31-IT	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A randomized, placebo-controlled, double-blind Phase III study of the efficacy and safety of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of acute attacks in patients with hereditary angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000206-31-IT	Population
559	EUCTR2009-010736-18-HU	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: An open-label exploratory Phase II study of the safety and prophylactic effect of a weekly 50 U/kg rC1INH treatment in asymptomatic patients with hereditary C1INH deficiency (HAE) - OPERA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010736-18-HU	Intervention
560	NCT00261053	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00261053	Population
561	NCT00262288	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262288	Population
562	NCT01035593	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Early Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01035593	Population
563	NCT01188564	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Efficacy, Safety and Immunogenicity Study of Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute HAE Attacks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01188564	Population
564	NCT00225147	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00225147	
565	NCT00262301	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262301	Population
566	NCT02247739	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Phase 2 HAE Prophylaxis Study With Recombinant Human C1 Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02247739	Intervention
567	EUCTR2018-002904-14-NL	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A study to investigate the tolerance and safety of treatment in patients with preeclampsia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002904-14-NL	Population
568	NCT00851409	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of the Safety and Immunogenicity of Repeated rhC1INH Administration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00851409	Intervention
569	NCT01397864	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: C1 Inhibitor Registry in the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01397864	Endpunkte
570	NCT03697187	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Patient Registry to Evaluate the Real-world Safety of Ruconest TM . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03697187	Intervention
571	NCT01359969	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety of Ruconest in 2-13 Year Old Hereditary Angioedema (HAE) Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01359969	Intervention
572	NCT04530136	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Prevention of Severe SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients With COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04530136	Population
573	NTR3477	Pharming Technologies BV (Performer: University Medical Center Utrecht). 2021 Feb 16. WHO ICTRP: A clinical trial to test if Ruconest causes immunological reactions in healthy volunteers who are allergic to cow's milk and/or rabbit. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3477	Population
574	NCT04618211	Pharvaris Netherlands BV. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Dose-ranging Study of Oral PHA-022121 for Acute Treatment of	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04618211	
575	CTRI/2019/04/018855	Polyphor Ltd. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A study to investigate whether it is safe and effective to use the new drug murepavadin in patients with pneumonia due to Pseudomonas bacteria. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018855	Population
576	EUCTR2017-003933-27-HU	Polyphor Ltd.. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A study to investigate the efficacy, safety tolerability, and pharmacokinetics of treatment with the drug murepavadin combined with one anti-pseudomonal antibiotic versus two anti-pseudomonal antibiotics in adult subjects with ventilator-associated bacterial pneumonia (type of lung infection that occurs in people who are on mechanical ventilation breathing machines in hospitals) suspected or confirmed to be due to a bacteria called Pseudomonas aeruginosa. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003933-27-HU	Population
577	RBR-3jpsv2	Programa Nacional de Controle da Tuberculose CGPNCT/DEVIT Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. 2021 Jan 26. WHO ICTRP: Evaluation of a new rapid diagnostic test to identify patients with resistance for tuberculosis drugs in Brazil. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3jpsv2	Population
578	NCT04606394	Pulmonary Research Institute of Southeast Michigan. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Peak Inspiratory Flow (PIF) in COPD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04606394	Population
579	NCT00785018	Radboud University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: In Vivo Effects of C1-esterase Inhibitor on the Innate Immune Response During Human Endotoxemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00785018	Population
580	NCT01766414	Radboud University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: In Vivo Effects of C1-esterase Inhibitor on the Innate Immune Response During Human Endotoxemia - VECTOR II. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01766414	Population
581	EUCTR2009-012039-14-DK	Respiratory and Allergy Research Unit. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Blood- and urinary concentrations of inhaled formoterol in asthmatic subjects and elite athletes with asthma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012039-14-DK	Population
582	EUCTR2008-000670-20-DK	Respiratory and Allergy Research Unit. 2012 Apr 3. WHO ICTRP: Blood- and urinary concentrations of salbutamol in asthmatics and elite athletes with asthma; comparison	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		between inhalation vs. oral administration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000670-20-DK	
583	EUCTR2016-002128-10-NL	Roche Ltd FH. 2017 Okt 2. WHO ICTRP: A Study to Assess Safety, Effectiveness, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of RO7112689 in Healthy Volunteers and Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002128-10-NL	Population
584	EUCTR2007-002652-42-GB	Royal Brompton and Harefield NHS Trsut. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: The use of clopidogrel and a protonin in off pump coronary artery bypass grafting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002652-42-GB	Population
585	JPRN-jRCT2053190023	Saito T. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: Phase 1 study of KCMC-001 for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis resistant to chemotherapeutic agents INH and RFP. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2053190023	Population
586	CTRI/2018/06/014682	Sanofi G. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A Phase 3 study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients with Hemophilia A or B, with Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014682	Population
587	JPRN-JapicCTI-184189	Sanofi KK. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients With Inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184189	Population
588	NCT00125151	Sanquin. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: C1-Esteraseremmer-N for the Treatment of Hereditary (and Acquired) Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00125151	Intervention
589	NCT00125541	Sanquin. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: C1-Esteraseremmer-N for the Treatment of Hereditary (and Acquired) Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00125541	Intervention
590	NCT00119431	Sanquin. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Kinetics, Efficacy and Safety of C1-Esteraseremmer-N. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00119431	Intervention
591	PER-049-05	SCHERING PLOUGH RESEARCH INSTITUTE. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Evaluation of Two Doses of QVAR by Breath Operated and Metered Dose Inhalers in Asthmatic Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-049-05	Population
592	NCT03665402	Seoul National University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Pharamcogenomic Study for Isoniazid According	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		to NAT2 Polymorphism Status. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03665402	
593	ChiCTR2000036253	Shanghai PH. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: Dignostic value of novel biological markers for active pulmonary tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036253	Population
594	NCT01344148	Shanghai Public Health Clinical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Acquired Immunodeficiency Syndrome(AIDS) and Tuberculosis(Tb) Co-infection Treatment Strategies Study of China. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01344148	Population
595	ChiCTR2000036828	Shanghai Public Health Clinical Center. 2020 Sep 21. WHO ICTRP: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of a short-course prevention regimen (3HP) for people at high risk of tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036828	Population
596	NCT00432510	Shire. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of C1 Esterase Inhibitor in Hereditary Angioedema Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00432510	Endpunkte
597	NCT01541423	Shire. 2016 Okt 31. WHO ICTRP: A European Post-Authorisation Observational Study Of Patients With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01541423	Studientyp
598	NCT01147302	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Pilot Study to Evaluate the Use of C1 Esterase Inhibitor (Human) in Patients With Acute Antibody-Mediated Rejection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01147302	Population
599	NCT00912093	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study of Icatibant in Patients With Acute Attacks of Hereditary Angioedema (FAST-3). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00912093	Population
600	NCT00914966	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Effect of Escalating Doses of CINRYZE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00914966	Studientyp
601	NCT01426763	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Pharmacology of Subcutaneous Administration of CINRYZE With Recombinant Human Hyaluronidase. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01426763	Intervention
602	NCT01095497	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous CINRYZE Administration.	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095497	
603	NCT00289211	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Treatment of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00289211	Population
604	NCT00462709	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Open-Label C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Prevention of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00462709	Studientyp
605	NCT00438815	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Open-Label C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Treatment of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00438815	Population
606	NCT02547220	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cinryze™ for the Treatment of Acute Antibody-mediated Rejection in Participants With Kidney Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547220	Population
607	NCT01005888	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Prevention of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01005888	Studiendauer
608	NCT01095510	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: CINRYZE for the Treatment of Hereditary Angioedema Attacks in Children Under the Age of 12. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095510	Population
609	NCT04206605	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor (C1-INH). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04206605	Intervention
610	NCT02663687	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase 1 Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor in Healthy Adult Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02663687	Population
611	NCT02052141	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of CINRYZE for Prevention of Angioedema Attacks in Children Ages 6-11 With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02052141	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
612	NCT02865720	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of C1 Inhibitor (Human) for the Prevention of Angioedema Attacks and Treatment of Breakthrough Attacks in Japanese Subjects With Hereditary Angioedema (HAE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02865720	Studientyp
613	NCT02584959	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1 Esterase Inhibitor for the Prevention of Angioedema Attacks in Adolescents and Adults With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584959	Intervention
614	NCT01756157	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Subcutaneous CINRYZE With Recombinant Human Hyaluronidase for Prevention of Angioedema Attacks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01756157	Intervention
615	NCT04444895	Shire. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: A Study of Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention of Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04444895	Intervention
616	EUCTR2015-002478-19-DE	Shire ViroPharma I. 2017 Nov 6. WHO ICTRP: Study to determine the efficacy and safety of C1 Esterase Inhibitor liquid for injection compared to placebo in the prevention of Angioedema attacks in adolescents and adults with hereditary angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002478-19-DE	Intervention
617	EUCTR2013-002453-29-GB	Shire ViroPharma Incorporated. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, SINGLE-BLIND, DOSE-RANGING, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF CINRYZE TM (C1 ESTERASE INHIBITOR [HUMAN]) FOR THE PREVENTION OF ANGIOEDEMA ATTACKS IN CHILDREN 6 TO 11 YEARS OF AGE WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002453-29-GB	Population
618	NCT01134510	Stanley Jordan MD. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Safety & Tolerability of Berinert TM (C1 Inhibitor) Therapy to Prevent Rejection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134510	Population
619	NCT01843530	Technische Univ. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Randomized, Double-blind, Two Arms, Multicenter, Phase III Study of Berinert for Treatment of ACE Induced Angioedema.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01843530	
620	NCT01942356	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Evaluation of Closed-loop TIVA Propofol, Sufentanil and Ketamine Guided by BIS Monitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942356	Population
621	NCT01694381	TSI LLC. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Research Into the Effect of a Clot-dissolving Agent and Its Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01694381	Population
622	NCT00933790	Tuberculosis Research Centre. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparing Daily vs Intermittent Regimen of ATT in HIV With Pulmonary Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00933790	Population
623	CTRI/2009/091/000476	Tuberculosis Research Centre. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A clinical trial intended to compare the treatment effect of two antituberculosis regimens, daily and intermittent regimens in HIV patients with Pulmonary TB. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000476	Population
624	NCT01886443	Universitaire ZL. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Combined Drug Approach to Prevent Ischemia-reperfusion Injury During Transplantation of Livers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886443	Population
625	NCT02251041	Universitaire ZL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Combined Drug Approach to Prevent Ischemia-reperfusion Injury During Transplantation of Livers (CAPITL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251041	Population
626	CTRI/2020/02/023317	university college londonUCL. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: SURE Short intensified treatment for children with tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023317	Population
627	NCT02869347	University Hospital BS. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor in the Prevention of Contrast-induced Nephropathy in High-risk Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02869347	Population
628	NCT04414631	University Hospital BS. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Conestat Alfa in the Prevention of Severe SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients With COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04414631	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
629	EUCTR2008-004113-96-BE	University Hospital Ghent. 2018 Jul 23. WHO ICTRP: DRainage versus sEAlant in prospective, Monocentric, double blinded randomized trial to evaluate the effect of fibrin glue in surgical repair of incisional hernias (DREAM-trial) - DREAM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004113-96-BE	Population
630	NCT02892682	University Hospital M. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Role of the Coagulation Pathways in Recurrent Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02892682	Endpunkte
631	EUCTR2016-005083-34-NL	University Medical Center Utrecht. 2017 Okt 2. WHO ICTRP: Conestat alfa as prophylactic treatment for idiopathic non-histaminergic acquired angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005083-34-NL	Population
632	EUCTR2010-024327-24-NL	University Medical Centre Utrecht. 2015 Feb 16. WHO ICTRP: Effect of C1-esterase inhibitor on systemic inflammation in trauma patients with a femur fracture. - CAESAR Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024327-24-NL	Population
633	NCT00128206	University of California SF. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Treatment of Latent TB Infection for Jailed Persons. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00128206	Population
634	NCT00330304	University of Cape Town. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Isoniazid Prophylaxis With Concomitant Cotrimoxazole in HIV-infected Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00330304	Population
635	EUCTR2007-000224-41-DE	University of Cologne. 2012 Okt 9. WHO ICTRP: Isoniazid Dose Adjustment According to NAT2 Genotype (IDANAT2). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000224-41-DE	Population
636	ISRCTN23325295	University of Würzburg. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Disease manifestation and disease management in chronic heart failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN23325295	Population
637	NCT02435732	University of Wisconsin M. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: CINRYZE as a Donor Pre-treatment Strategy in Kidney Recipients of KDPI > 60%. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435732	Population
638	NCT03791476	University of Wisconsin M. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: RUCONEST [™] as a Therapeutic Strategy to Reduce the Incidence of Delayed Graft Function.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03791476	
639	NCT01275976	Utrecht UMC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effect of C1-esterase Inhibitor on Systemic Inflammation in Trauma Patients With a Femur or Pelvic Fracture. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01275976	Population
640	DRKS00005838	ViroPharma. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Single-Blind, Dose-Ranging, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous Administration of CINRYZE™ (C1 Esterase Inhibitor [Human]) for the Prevention of Angioedema Attacks in Children 6 to 11 Years of Age With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005838	Population
641	EUCTR2012-000083-24-HU	ViroPharma Incorporated. 2013 Jun 24. WHO ICTRP: A Study of the Safety and Efficacy of Subcutaneous Administration of Cinryze with Recombinant Human Hyaluronidase for the Prevention of HAE Attacks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000083-24-HU	Intervention
642	NCT03886701	Walter KK. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Doravirine, Rifapentine and Isoniazid Interaction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03886701	Population
643	EUCTR2004-001186-17-HU	ZLB BG. 2012 Mai 1. WHO ICTRP: Human pasteurized C1 esterase inhibitor concentrate (CE1145) in subjects with congenital C1-INH deficiency and acute abdominal or facial HAE attacks - C1-INH HAE study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001186-17-HU	Population
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>ClinicalTrials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International ClinicalTrialsRegistryPlatform WHO: Last refreshed on</i></p>			

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Tabelle 4-186: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – nicht-randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT04590586	Amgen. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Study of Multiple Candidate Agents for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04590586	Population
2	NCT04091113	Centogene AR. 2020 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Hereditary Angioedema Kininogen Assay. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04091113	Endpunkte
3	NCT04278885	Charite University BGSIG. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Lanadelumab in FXII-associated Cold Autoinflammatory Syndrome (FACAS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04278885	Population
4	NCT04422509	Radboud University Takeda. 2020 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Lanadelumab for Treatment of COVID-19 Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04422509	Population
5	NCT02093923	Shire. 2016 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DX-2930 in Hereditary Angioedema (HAE) Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093923	Studientyp
6	NCT03401671	Shire. 2019 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Study of Lanadelumab in Healthy Japanese and Matched Caucasian Adult Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401671	Population
7	NCT02741596	Shire. 2020 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Long-term Safety and Efficacy Study of DX-2930 (SHP643) to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02741596	Studientyp
8	NCT01923207	Shire Dyax Corp.. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Single Increasing Dose Study to Assess Safety and Tolerability of DX-2930 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01923207	Population
9	NCT02586805	Shire Dyax Corp.. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of DX-2930 to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586805	Studientyp
10	NCT04070326	Shire T. 2020 Aug 20. ClinicalTrials.gov: A Safety, Pharmacokinetics (PK), and Pharmacodynamics (PD) Study of Lanadelumab to Prevent Hereditary Angioedema (HAE) Attacks in Pediatric Participants of 2 Years to Less Than (<) 12 Years of Age. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04070326	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	NCT04206605	Shire T. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor (C1-INH). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206605	Studientyp
12	NCT04180163	Shire T. 2020 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Lanadelumab (SHP643) in Japanese Participants With Hereditary Angioedema (HAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04180163	Studientyp
13	NCT03918239	Shire T. 2020 Dez 8. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Bioavailability of Lanadelumab (SHP643) Administered Subcutaneously With the Prefilled Syringe and the Autoinjector in Healthy Adult Volunteer Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918239	Population
14	NCT03845400	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Real-world Effectiveness of Lanadelumab in Participants With Hereditary Angioedema (HAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03845400	Studientyp
15	NCT04130191	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Real-World Long-Term Effectiveness of Lanadelumab in Participants With Hereditary Angioedema (HAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04130191	Studientyp
16	NCT04583007	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Expanded Access for the Prevention of Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) in Pediatric Participants Aged 2 to Less Than (<) 12 Years. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04583007	Population
17	NCT04460105	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Lanadelumab in Participants Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460105	Population
18	NCT04444895	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention of Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04444895	Studientyp
19	NCT04687137	Takeda. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Japan Expanded Access Program With Lanadelumab for Japanese Patients With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04687137	Studientyp
20	NCT04503603	Takeda Takeda Development Center Americas I. 2021 Jan 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Lanadelumab Administered Intravenously in Healthy Adult Volunteer Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04503603	Population
21	NCT04597944	University Hospital G. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Lanadelumab in Bradykinin Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04597944	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
22	2018-004136-30	Charité® - Univ. 2019 Jul 2. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Pilot Study to assess the effect of Lanadelumab on the clinical signs and symptoms of Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004136-30	Studientyp
23	2015-005255-27	Dyax Corp.. 2016 Nov 30. ClinicalTrialsRegister.eu: HELP Study Extension™: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005255-27	Studientyp
24	2015-003943-20	Dyax Corp. aiwsoSp. 2016 Mrz 31. ClinicalTrialsRegister.eu: HELP Study Ó: 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003943-20	Studientyp
25	2019-001703-20	Dyax Corporation. 2020 Aug 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema wi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20	Intervention
26	2020-002472-12	Radboud University Medical Center. 2020 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Lanadelumab for treatment of COVID-19 disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002472-12	Population
27	2018-002093-42	Shire (Shire is now part of Takeda). 2020 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: SPRING STUDY: An Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002093-42	Population
28	2019-004823-20	Takeda Development Center. 2021 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema with Normal C1-Inhibitor (C1-INH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004823-20	Studientyp
29	2019-001235-31	Universitätmedizin B. 2019 Nov 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Factor XII-associated cold autoinflammatory syndrome (FACAS) linked to kallikrein-kinin pathology: Proof of concept treatment with	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Lanadelumab (DX-2930). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001235-31	
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
30	NCT04590586	Amgen. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Study of Multiple Candidate Agents for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590586	Population
31	EUCTR2018-004136-30-DE	Charité® - Univ. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Lanadelumab tested in patients suffering from hereditary angioedema with normal C1-Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004136-30-DE	Studientyp
32	EUCTR2019-001235-31-DE	Charité® Univ. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: Lanadelumab in FACAS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001235-31-DE	Population
33	NCT04278885	Charite University BG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lanadelumab in FXII-associated Cold Autoinflammatory Syndrome (FACAS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04278885	Population
34	DRKS00010438	Dyax Corp.. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: 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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010438	Studientyp
35	EUCTR2019-001703-20-GB	Dyax Corporation. 2020 Sep 15. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-GB	Intervention
36	EUCTR2019-001703-20-PL	Dyax Corporation. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-PL	Intervention
37	EUCTR2019-001703-20-HU	Dyax Corporation. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-HU	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
38	EUCTR2019-001703-20-DE	Dyax Corporation. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-DE	Intervention
39	EUCTR2016-002930-62-FR	GUERBET. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Study concerning efficacy of P03277 MR Imaging in HCC diagnosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002930-62-FR	Population
40	JPRN-jRCT2031200255	Nishizawa A. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Japan Expanded Access Program with Lanadelumab (TAK-743) for Japanese Patients with Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200255	Studientyp
41	NCT04422509	Radboud University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lanadelumab for Treatment of COVID-19 Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04422509	Population
42	EUCTR2020-002472-12-NL	Radboud University Medical Center. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Lanadelumab for treatment of COVID-19 disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002472-12-NL	Population
43	NCT02093923	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DX-2930 in Hereditary Angioedema (HAE) Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02093923	Studientyp
44	NCT04070326	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Safety, Pharmacokinetics (PK), and Pharmacodynamics (PD) Study of Lanadelumab to Prevent Hereditary Angioedema (HAE) Attacks in Pediatric Participants of 2 Years to Less Than (<) 12 Years of Age. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070326	Population
45	NCT01923207	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Single Increasing Dose Study to Assess Safety and Tolerability of DX-2930 in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01923207	Population
46	NCT03918239	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Determine the Bioavailability of Lanadelumab (SHP643) Administered Subcutaneously With the Prefilled Syringe and the Autoinjector in Healthy Adult Volunteer Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918239	Population
47	NCT04206605	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor (C1-	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		INH). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04206605	
48	NCT02586805	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of DX-2930 to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586805	Studientyp
49	NCT04583007	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Expanded Access for the Prevention of Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) in Pediatric Participants Aged 2 to Less Than (<) 12 Years. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04583007	Population
50	NCT04460105	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lanadelumab in Participants Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04460105	Population
51	NCT02741596	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Long-term Safety and Efficacy Study of DX-2930 (SHP643) to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02741596	Studientyp
52	NCT03401671	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Lanadelumab in Healthy Japanese and Matched Caucasian Adult Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03401671	Population
53	NCT03845400	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Real-world Effectiveness of Lanadelumab in Participants With Hereditary Angioedema (HAE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03845400	Studientyp
54	NCT04130191	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Real-World Long-Term Effectiveness of Lanadelumab in Participants With Hereditary Angioedema (HAE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04130191	Studientyp
55	NCT04444895	Shire. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: A Study of Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention of Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04444895	Studientyp
56	EUCTR2018-002093-42-ES	Shire (Shire is now part of Takeda). 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A clinical study to assess the safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002093-42-ES	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
57	EUCTR2018-002093-42-DE	Shire (Shire is now part of Takeda). 2020 Mrz 30. WHO ICTRP: A clinical study to assess the safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002093-42-DE	Population
58	NCT04503603	Takeda. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: A Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Lanadelumab Administered Intravenously in Healthy Adult Volunteer Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04503603	Population
59	NCT04687137	Takeda. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Japan Expanded Access Program With Lanadelumab for Japanese Patients With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04687137	Studientyp
60	JPRN-JapicCTI-195014	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2020 Dez 1. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Lanadelumab (SHP643) in Japanese Subjects with Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-195014	Studientyp
61	NCT04597944	University Hospital G. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lanadelumab in Bradykinin Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04597944	Endpunkte
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>ClinicalTrials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-187: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT04590586	Amgen. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Study of Multiple Candidate Agents for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04590586	Population
2	NCT04091113	Centogene AR. 2020 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Hereditary Angioedema Kininogen Assay. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04091113	Endpunkte
3	NCT04278885	Charite University BGSIG. 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Lanadelumab in FXII-associated Cold Autoinflammatory Syndrome (FACAS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04278885	Population
4	NCT04422509	Radboud University Takeda. 2020 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Lanadelumab for Treatment of COVID-19 Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04422509	Population
5	NCT02093923	Shire. 2016 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DX-2930 in Hereditary Angioedema (HAE) Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093923	Studientyp
6	NCT03401671	Shire. 2019 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Study of Lanadelumab in Healthy Japanese and Matched Caucasian Adult Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401671	Population
7	NCT01923207	Shire Dyax Corp.. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Single Increasing Dose Study to Assess Safety and Tolerability of DX-2930 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01923207	Population
8	NCT02586805	Shire Dyax Corp.. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of DX-2930 to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586805	Studientyp
9	NCT04070326	Shire T. 2020 Aug 20. ClinicalTrials.gov: A Safety, Pharmacokinetics (PK), and Pharmacodynamics (PD) Study of Lanadelumab to Prevent Hereditary Angioedema (HAE) Attacks in Pediatric Participants of 2 Years to Less Than (<) 12 Years of Age. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04070326	Population
10	NCT04206605	Shire T. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor (C1-INH). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206605	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11	NCT04180163	Shire T. 2020 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Lanadelumab (SHP643) in Japanese Participants With Hereditary Angioedema (HAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04180163	keine Ergebnisse
12	NCT03918239	Shire T. 2020 Dez 8. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Bioavailability of Lanadelumab (SHP643) Administered Subcutaneously With the Prefilled Syringe and the Autoinjector in Healthy Adult Volunteer Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03918239	Population
13	NCT03845400	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Real-world Effectiveness of Lanadelumab in Participants With Hereditary Angioedema (HAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03845400	Intervention
14	NCT04130191	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Real-World Long-Term Effectiveness of Lanadelumab in Participants With Hereditary Angioedema (HAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04130191	Intervention
15	NCT04583007	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Expanded Access for the Prevention of Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) in Pediatric Participants Aged 2 to Less Than (<) 12 Years. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04583007	Population
16	NCT04460105	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Lanadelumab in Participants Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460105	Population
17	NCT04444895	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention of Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04444895	keine Ergebnisse
18	NCT04687137	Takeda. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Japan Expanded Access Program With Lanadelumab for Japanese Patients With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04687137	keine Ergebnisse
19	NCT04503603	Takeda Takeda Development Center Americas I. 2021 Jan 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Lanadelumab Administered Intravenously in Healthy Adult Volunteer Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04503603	Population
20	NCT04597944	University Hospital G. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Lanadelumab in Bradykinin Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04597944	Endpunkte
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
21	2018-004136-30	Charit [†] ® - Univ. 2019 Jul 2. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Pilot Study to assess the effect of Lanadelumab on the clinical signs and symptoms of Hereditary	keine Ergebnisse

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		angioedema with normal C1-inhibitor. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004136-30	
22	2015-003943-20	Dyax Corp. aiwsoSp. 2016 Mrz 31. ClinicalTrialsRegister.eu: 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). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003943-20	Studientyp
23	2019-001703-20	Dyax Corporation. 2020 Aug 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema with... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20	Intervention
24	2020-002472-12	Radboud University Medical Center. 2020 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Lanadelumab for treatment of COVID-19 disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002472-12	Population
25	2018-002093-42	Shire (Shire is now part of Takeda). 2020 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: SPRING STUDY: An Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (...). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002093-42	Population
26	2019-004823-20	Takeda Development Center. 2021 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema with Normal C1-Inhibitor (C1-INH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004823-20	keine Ergebnisse
27	2019-001235-31	Universität zu Köln Medizin B. 2019 Nov 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Factor XII-associated cold autoinflammatory syndrome (FACAS) linked to kallikrein-kinin pathology: Proof of concept treatment with Lanadelumab (DX-2930). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001235-31	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
28	NCT04590586	Amgen. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Study of Multiple Candidate Agents for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04590586	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
29	EUCTR2018-004136-30-DE	Charit [®] - Univ. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Lanadelumab tested in patients suffering from hereditary angioedema with normal C1-Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004136-30-DE	keine Ergebnisse
30	EUCTR2019-001235-31-DE	Charit [®] Univ. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: Lanadelumab in FACAS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001235-31-DE	Population
31	NCT04278885	Charite University BG. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lanadelumab in FXII-associated Cold Autoinflammatory Syndrome (FACAS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04278885	Population
32	DRKS00010438	Dyax Corp.. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: 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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010438	Studientyp
33	EUCTR2019-001703-20-GB	Dyax Corporation. 2020 Sep 15. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-GB	Intervention
34	EUCTR2019-001703-20-PL	Dyax Corporation. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-PL	Intervention
35	EUCTR2019-001703-20-HU	Dyax Corporation. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-HU	Intervention
36	EUCTR2019-001703-20-DE	Dyax Corporation. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-DE	Intervention
37	EUCTR2016-002930-62-FR	GUERBET. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Study concerning efficacy of P03277 MR Imaging in HCC diagnosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002930-62-FR	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
38	JPRN-jRCT2031200255	Nishizawa A. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Japan Expanded Access Program with Lanadelumab (TAK-743) for Japanese Patients with Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031200255	keine Ergebnisse
39	NCT04422509	Radboud University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lanadelumab for Treatment of COVID-19 Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04422509	Population
40	EUCTR2020-002472-12-NL	Radboud University Medical Center. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Lanadelumab for treatment of COVID-19 disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002472-12-NL	Population
41	NCT02093923	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DX-2930 in Hereditary Angioedema (HAE) Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02093923	Studientyp
42	NCT04070326	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Safety, Pharmacokinetics (PK), and Pharmacodynamics (PD) Study of Lanadelumab to Prevent Hereditary Angioedema (HAE) Attacks in Pediatric Participants of 2 Years to Less Than (<) 12 Years of Age. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04070326	Population
43	NCT01923207	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Single Increasing Dose Study to Assess Safety and Tolerability of DX-2930 in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01923207	Population
44	NCT03918239	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Determine the Bioavailability of Lanadelumab (SHP643) Administered Subcutaneously With the Prefilled Syringe and the Autoinjector in Healthy Adult Volunteer Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03918239	Population
45	NCT04206605	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor (C1-INH). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04206605	Studientyp
46	NCT02586805	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of DX-2930 to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586805	Studientyp
47	NCT04583007	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Expanded Access for the Prevention of Acute Attacks of Hereditary Angioedema	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		(HAE) in Pediatric Participants Aged 2 to Less Than (<) 12 Years. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04583007	
48	NCT04460105	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lanadelumab in Participants Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04460105	Population
49	NCT03401671	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Lanadelumab in Healthy Japanese and Matched Caucasian Adult Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03401671	Population
50	NCT03845400	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Real-world Effectiveness of Lanadelumab in Participants With Hereditary Angioedema (HAE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03845400	Intervention
51	NCT04130191	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Real-World Long-Term Effectiveness of Lanadelumab in Participants With Hereditary Angioedema (HAE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04130191	Intervention
52	NCT04444895	Shire. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: A Study of Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention of Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04444895	keine Ergebnisse
53	EUCTR2018-002093-42-ES	Shire (Shire is now part of Takeda). 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A clinical study to assess the safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002093-42-ES	Population
54	EUCTR2018-002093-42-DE	Shire (Shire is now part of Takeda). 2020 Mrz 30. WHO ICTRP: A clinical study to assess the safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002093-42-DE	Population
55	NCT04503603	Takeda. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: A Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Lanadelumab Administered Intravenously in Healthy Adult Volunteer Participants. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04503603	Population
56	NCT04687137	Takeda. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Japan Expanded Access Program With Lanadelumab for Japanese Patients With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04687137	keine Ergebnisse

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
57	JPRN-JapicCTI-195014	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2020 Dez 1. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Lanadelumab (SHP643) in Japanese Subjects with Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-195014	keine Ergebnisse
58	NCT04597944	University Hospital G. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Lanadelumab in Bradykinin Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04597944	Endpunkte
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>ClinicalTrials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU ClinicalTrials Register: Start Date</i> <i>International ClinicalTrialsRegistryPlatform WHO: Last refreshed on</i>			

Tabelle 4-188: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT03522649	1Globe Health Institute LLC 1Globe Biomedical Co. L. 2019 Jun 18. ClinicalTrials.gov: A Phase III Clinical Study of Napabucasin (GB201) Plus FOLFIRI in Adult Patients With Metastatic Colorectal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03522649	Population
2	NCT02755597	AbbVie Genentech I. 2020 Dez 22. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Venetoclax (ABT-199) in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755597	Population
3	NCT01454089	Achieve Life Sciences PRA Health Sciences. 2016 Okt 7. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study Comparing Chemotherapy in Combination With OGX-427 or Placebo in Patients With Bladder Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454089	Population
4	NCT03409874	Alabama Physical Therapy & Acupuncture Universidad Rey Juan Carlos. 2020 Dez 29. ClinicalTrials.gov: Dry Needling and Spinal Manipulation vs. Interocclusal Appliance (Splint), NSAIDs and Joint Mobs for Temporomandibular Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409874	Population
5	NCT04443348	Alice Ho Merck Sharp & Dohme Corp. Breast Cancer Research Foundation Translational Breast Cancer Research Consortium Massachusetts General Hospital. 2021 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Pre-op Pembro + Radiation Therapy in Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04443348	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
6	NCT03009981	Alliance Foundation Trials LJR&DL. 2019 Mai 29. ClinicalTrials.gov: A Study of Androgen Annihilation in High-Risk Biochemically Relapsed Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009981	Population
7	NCT04176718	Andrew Yee MAJR&DLMGH. 2021 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Carfilzomib, Pomalidomide, Dexamethasone In MM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176718	Population
8	NCT04557319	AO GENERIUM. 2020 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetics of GNR-038 in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04557319	Population
9	NCT00636766	Aristotle University Of Thessaloniki. 2012 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Diagnosis and Therapy of Vulnerable Atherosclerotic Plaque. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636766	Population
10	NCT00978523	Arno Therapeutics. 2014 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Study of AR-12 (2-Amino-N-[4-[5-(2-Phenanthrenyl)-3-(Trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] Phenyl]-Acetamide) in Adult Patients With Advanced or Recurrent Solid Tumors or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978523	Population
11	NCT03698461	Asan Medical Center Hoffmann-La Roche. 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Treatment of Colorectal Liver Metastases With Immunotherapy and Bevacizumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03698461	Population
12	NCT03424460	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris AFM-Triple-Action (Funding) Recherche Clinique Paris Descartes Necker Cochin Sainte Anne. 2021 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Venous Thromboembolism in Myotonic Dystrophy Type 1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424460	Population
13	NCT01520623	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Clinical haematology and BMT unit NHPChaBuSAHPChaBuSLHPEGPH. 2015 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Complement and Graft-versus-host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520623	Population
14	NCT03833440	Assistance Publique Hopitaux De Marseille. 2020 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Precision Immuno-Oncology for Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients With PD-1 ICI Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833440	Population
15	NCT02880943	Association Pour La Recherche des Therapeutiques Innovantes en Cancérologie. 2016 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Dose-finding, Safety and Efficacy Study of Radium-223 Dichloride (XOFIGO) in RCC Patients With Bone Metastases. (EIFFEL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880943	Population
16	NCT02723591	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2020 Aug 4. ClinicalTrials.gov: To Compare the Effects of Immediate-release Tacrolimus and Astagraf XL on Donor-Specific Antibody (DSA) Formation and the Development of Immune	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Activation (IA) in de Novo Kidney Transplant Recipients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723591	
17	NCT01725230	AstraZeneca. 2013 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Assess the Pharmacokinetics of Rosuvastatin and Simvastatin When Administered Alone or in Combination With Fostamatinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725230	Population
18	NCT01884285	AstraZeneca. 2020 Mai 29. ClinicalTrials.gov: AZD8186 First Time In Patient Ascending Dose Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01884285	Population
19	NCT03819465	AstraZeneca. 2021 Jan 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With Previously Untreated NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03819465	Population
20	NCT04644068	AstraZeneca. 2021 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Study of AZD5305 as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04644068	Population
21	NCT04305496	AstraZeneca. 2021 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Capivasertib+Fulvestrant vs Placebo+Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305496	Population
22	NCT03334617	AstraZeneca. 2021 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Phase II Umbrella Study of Novel Anti-cancer Agents in Patients With NSCLC Who Progressed on an Anti-PD-1/PD-L1 Containing Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334617	Population
23	NCT02138812	Bayer. 2018 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Phase I Dose Escalation of Oral BAY1161909 in Combination With Intravenous Paclitaxel. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138812	Population
24	NCT03188965	Bayer. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: First-in-human Study of ATR Inhibitor BAY1895344 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188965	Population
25	NCT03150862	BeiGene. 2020 Sep 9. ClinicalTrials.gov: A Study Assessing Pamiparib With Radiation and/or Temozolomide (TMZ) in Participants With Newly Diagnosed or Recurrent Glioblastoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150862	Population
26	NCT01814553	Boehringer Ingelheim. 2016 Okt 31. ClinicalTrials.gov: ADAM-Afatinib Diarrhea Assessment and Management. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814553	Population
27	NCT02710630	Boehringer Ingelheim. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Bioavailability Study of Five Tablet Formulations of Dabigatran Etexilate Compared to Commercial Capsule Formulation in Healthy Male Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710630	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
28	NCT02788474	Boehringer Ingelheim. 2019 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Effect of Nintedanib on Biomarkers of Extracellular Matrix Turnover in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Limited Forced Vital Capacity Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788474	Population
29	NCT01587066	Bo-Hyun Yoon Naju National Hospital. 2012 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Quetiapine XR Versus Divalproex on Clinical Outcome Quality of Sleep and Quality of Life in Bipolar Depression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587066	Population
30	NCT01445795	Bristol-Myers Squibb. 2016 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Safety Study of INX-08189, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic With Ribavirin and Food Effect Study, in Chronically-infected Genotype 1 Hepatitis C Virus, Treatment-naïve Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445795	Population
31	NCT00388557	Bristol-Myers Squibb. 2016 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Effect of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of Vinflunine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00388557	Population
32	NCT03664999	Brno University Hospital. 2019 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Serum Immunologic Markers Levels in During the Delivery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664999	Population
33	NCT03917680	Brugmann University Hospital. 2020 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Evaluation of New Markers in Type 3 Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917680	Endpunkte
34	NCT01619150	C4Pain Merck Sharp & Dohme Corp.. 2013 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A Single Center 2-way Crossover Study to Investigate the Mechanism of Action of Etoricoxib in Subjects With Osteoarthritis Knee Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619150	Population
35	NCT03957876	Case Comprehensive Cancer Center. 2021 Jan 12. ClinicalTrials.gov: CPX-351 Therapy for MDS After Hypomethylating Agent Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03957876	Population
36	NCT02134314	Cedars-Sinai Medical Center. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: C1INH Inhibitor Preoperative and Post Kidney Transplant to Prevent DGF & IRI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134314	Population
37	NCT04696146	Cedars-Sinai Medical Center OneLegacy Foundation. 2021 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Berinert (C1INH) vs Placebo for DGF/IRI. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04696146	Population
38	NCT02343536	Celgene. 2020 Aug 28. ClinicalTrials.gov: A Phase 1, Open-label Trial of Oral Azacitidine (CC-486) Plus RCHOP in Subjects With Large B-Cell Lymphoma or Follicular Lymphoma or Transformed Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343536	Population
39	NCT04350463	Celgene. 2021 Jan 22. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of CC-90011 in Combination With	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Nivolumab in Subjects With Advanced Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04350463	
40	NCT03952039	Celgene Impact Biomedicines IawosoCC. 2021 Feb 8. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Fedratinib Compared to Best Available Therapy in Subjects With DIPSS-intermediate or High-risk Primary Myelofibrosis, Post-polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Previously Treated With Ruxolitinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952039	Population
41	NCT01351935	Celgene The Leukemia and Lymphoma Society. 2019 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Escalating Dose Study in Subjects With Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351935	Population
42	NCT03029728	Centogene AG Rostock. 2021 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Biomarker for Hereditary AngioEdema Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029728	Endpunkte
43	NCT03558009	Centogene AG Rostock. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Epidemiological Analysis for Hereditary Angioedema Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558009	Endpunkte
44	NCT02841878	Centre Hospitalier Universitaire de Nice. 2018 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Genetic Determinism of Epithelial Barrier Defects in Irritable Bowel Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841878	Population
45	NCT03728179	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois. 2020 Jul 17. ClinicalTrials.gov: RACIN in Patients With Advanced TIL-negative Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03728179	Population
46	NCT03714958	Centre Leon Berard Novartis. 2020 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Trametinib + HDM201 in CRC Patients With RAS/RAF Mutant and TP53 Wild-type Advanced/Metastatic Colorectal Cancer Mutant and TP53 Wild-type. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714958	Population
47	NCT02392169	Chang Gung Memorial Hospital. 2015 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Neuroendocrine Substrates, Candidate Genes and Endophenotypes in ADHD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392169	Population
48	NCT00003958	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Rhabdomyosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003958	Population
49	NCT00945009	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2019 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy and Surgery in Treating Young Patients With Wilms Tumor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00945009	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
50	NCT00379340	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2020 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Stage III or Stage IV Wilms' Tumor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00379340	Population
51	NCT00352534	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2020 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Vincristine, Dactinomycin, and Doxorubicin With or Without Radiation Therapy or Observation Only in Treating Younger Patients Who Are Undergoing Surgery for Newly Diagnosed Stage I, Stage II, or Stage III Wilms' Tumor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00352534	Population
52	NCT00075582	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2020 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Vincristine, Dactinomycin, and Cyclophosphamide With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Low-Risk Rhabdomyosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075582	Population
53	NCT01602666	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2020 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Followed by Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Localized Central Nervous System Germ Cell Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602666	Population
54	NCT02365766	Christopher Hoimes MDHCRNMS&DC. 2021 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365766	Population
55	NCT03467386	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Total Marrow and Lymphoid Irradiation Before Donor Transplant and Cyclophosphamide in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467386	Population
56	NCT01856101	Cliniques universitaires Saint-Luc- Universit� Catholique de Louvain Novartis. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Study of BEZ235 as Monotherapy in Patients With Transitional Cell Carcinoma After Failure of Platinum Based Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856101	Population
57	NCT01641575	Clovis Oncology I. 2014 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: A Dose Ascending Study of Gemcitabine Elaidate (CO-101) in Combination With Cisplatin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641575	Population
58	NCT01760343	CSL Behring. 2013 Apr 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Two Formulations of C1-esterase Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760343	Population
59	NCT00168103	CSL Behring. 2015 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Human C1 Esterase Inhibitor (C1-INH) in Subjects With Acute	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Abdominal or Facial Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168103	
60	NCT00292981	CSL Behring. 2015 Mai 7. ClinicalTrials.gov: C1 Esterase Inhibitor in Hereditary Angioedema (HAE)(Extension Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00292981	Population
61	NCT01467947	CSL Behring. 2017 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Postmarketing Immunogenicity Study in HAE Subjects Treated With Berinert. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467947	Population
62	NCT03221842	CSL Behring. 2021 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Human Plasma-derived C1-esterase Inhibitor as add-on to Standard of Care for the Treatment of Refractory Antibody Mediated Rejection (AMR) in Adult Renal Transplant Recipients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221842	Population
63	NCT01912456	CSL Behring. 2021 Jan 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912456	Studententyp
64	NCT04739059	CSL Behring. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04739059	Intervention
65	NCT03712228	CSL Behring. 2021 Feb 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate CSL312 in Subjects With Hereditary Angioedema (HAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712228	Intervention
66	NCT04656418	CSL Behring. 2021 Feb 22. ClinicalTrials.gov: CSL312 (Garadacimab) in the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04656418	Intervention
67	NCT01108848	CSL Behring Chiltern International Inc.. 2014 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Patient Registry Study of Berinert TM in Normal Clinical Practice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01108848	keine Ergebnisse
68	NCT01576523	CSL Behring Parexel. 2021 Feb 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Clinical Pharmacology and Safety of C1-esterase Inhibitor Administered by the Subcutaneous Route. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576523	Intervention
69	NCT04716114	CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co.L. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: A Study of SKLB1028 Versus Salvage Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory (R/R) AML With FLT3-Mutated. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04716114	Population
70	NCT04166487	Dana-Farber Cancer Institute Inivata. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Plasma-Adapted First-Line Pembrolizumab in NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166487	Population
71	NCT00084838	Dana-Farber Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2015 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Combined	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		With Radiation Therapy for Newly Diagnosed CNS AT/RT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084838	
72	NCT02151448	David Bartlett National Cancer Institute (NCI) University of Pittsburgh. 2020 Jul 20. ClinicalTrials.gov: DC1 Vaccine + Chemokine Modulatory Regimen (CKM) as Adjuvant Treatment of Peritoneal Surface Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02151448	Population
73	NCT01183169	Debiopharm International SA. 2016 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Adding Alisporivir (DEB025) to Peginterferon (IFN) Alfa-2a (Peg-IFN Alfa-2a) and Ribavirin in Chronic HCV Genotype 1 Patients Who Relapsed or Did Not Respond to Previous Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183169	Population
74	NCT04579848	Diakonhjemmet Hospital Oslo University Hospital. 2020 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Methotrexate in Erosive Inflammatory Hand Osteoarthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04579848	Population
75	NCT04291664	DisperSol Technologies LTDD. 2020 Nov 27. ClinicalTrials.gov: PK and Dose Escalation and Expansion Study of DST-2970. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291664	Population
76	NCT04148937	Eli Lilly and Company Merck Sharp & Dohme Corp.. 2021 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148937	Population
77	NCT02157792	EMD Serono Research & Development Institute IMKDGES. 2020 Apr 1. ClinicalTrials.gov: M6620 First in Human Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157792	Population
78	NCT03116971	EMD Serono Research & Development Institute IMKDGES. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Phase Ib/II Study of M3814 With Etoposide and Cisplatin in Small Cell Lung Cancer (SCLC) Extensive Disease (ED). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03116971	Population
79	NCT04762160	Epizyme ISCI. 2021 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Trial to Examine Combination of Tazemetostat and Rituximab for Patients With Recurrent/Refractory Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04762160	Population
80	NCT02124083	Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Washington University School of Medicine Weill Medical College of Cornell University National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Study of Vorinostat Therapy in Niemann-Pick Disease, Type C1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124083	Population
81	NCT01093196	Fondazione EMN Italy Onlus. 2020 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Dexamethasone Versus Melphalan Prednisone and Lenalidomide Versus Cyclophosphamide, Prednisone and Lenalidomide in Elderly	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093196	
82	NCT04418154	Fudan University. 2020 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Dose-dense EC Followed by ABX With PD-1 for Triple Negative Breast Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04418154	Population
83	NCT03772353	Fudan University Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2019 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Letrozole, Pyrotinib Combined With SHR6390 in Patients With HR+/HER2+ Relapsed/Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03772353	Population
84	NCT00960960	Genentech I. 2016 Dez 15. ClinicalTrials.gov: A Study of PI3-Kinase Inhibitor GDC-0941 in Combination With Paclitaxel, With and Without Bevacizumab or Trastuzumab, and With Letrozole, in Participants With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960960	Population
85	NCT01823835	Genentech I. 2020 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: A Study of GDC-0810 Single Agent or in Combination With Palbociclib and/or a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist in Women With Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01823835	Population
86	NCT01656642	Genentech I. 2020 Jul 21. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656642	Population
87	NCT03332797	Genentech I. 2021 Feb 8. ClinicalTrials.gov: A Study of GDC-9545 Alone or in Combination With Palbociclib and/or Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist in Locally Advanced or Metastatic Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332797	Population
88	NCT03237741	Genentech IQC. 2018 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Bioavailability of GDC-0134 and the Effect of Food and Proton Pump Inhibitor on Pharmacokinetics of GDC-0134 in Healthy Female Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237741	Population
89	NCT00920140	GlaxoSmithKline. 2014 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Open-label Study to Evaluate the Safety, PK, and PD of MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects With Relapsed or Refractory Leukemias. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920140	Population
90	NCT02192203	GlaxoSmithKline. 2017 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Safety Study to Investigate the Skin Sensitization Potential of MFC51123. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192203	Population
91	NCT02293148	GlaxoSmithKline. 2018 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Single Dose, Pharmacokinetic, Safety, Tolerability and QTc Study	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		of GSK1278863 in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293148	
92	NCT03544281	GlaxoSmithKline Iqvia Pty Ltd. 2020 Nov 13. ClinicalTrials.gov: To Evaluate Safety, Tolerability, and Clinical Activity of the Antibody-drug Conjugate, GSK2857916 Administered in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone (Arm A), or in Combination With Bortezomib Plus Dexamethasone (Arm B) in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544281	Population
93	NCT02678780	Grupo Espanol de Tumores Neuroendocrinos Eisai Limited Experior S.L.. 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib Efficacy in Metastatic Neuroendocrine Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678780	Population
94	NCT02810990	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2017 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Bosutinib in Elderly Chronic Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810990	Population
95	NCT01516580	Gustave Roussy CCGPCOG. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Intergroup Randomized Trial for Children or Adolescents With B-Cell Non Hodgkin Lymphoma or B-Acute Leukemia: Rituximab Evaluation in High Risk Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516580	Population
96	NCT00003702	Gynecologic Oncology Group Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI) GOG Foundation. 2018 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Methotrexate Compared With Dactinomycin in Treating Patients With Gestational Trophoblastic Neoplasia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003702	Population
97	NCT01535053	Gynecologic Oncology Group National Cancer Institute (NCI) GOG Foundation. 2019 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Dactinomycin or Methotrexate in Treating Patients With Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01535053	Population
98	NCT02139358	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Genentech I. 2021 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Phase I/IIa Trial of Gemcitabine Plus Trastuzumab and Pertuzumab in Previously Treated Metastatic HER2+ Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139358	Population
99	NCT03136497	Hackensack Meridian Health Janssen Scientific Affairs LGL. 2020 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136497	Population
100	NCT03828279	HAE Global Registry Foundation. 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Global Registry to Gather Data on Natural History of Patients With Hereditary Angioedema Type I and II. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03828279	Intervention
101	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology Janssen Pharmaceutica NV Takeda Pharmaceuticals Company Ltd.. 2018 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Daratumumab in	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Combination With Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03746652	
102	NCT04508140	Highlight Therapeutics. 2020 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Study of BO-112 With Pembrolizumab for Colorectal or Gastric/GEJ Cancer With Liver Metastasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508140	Population
103	NCT03530228	HK inno.N Corporation. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Tegoprazan on Healthy Male Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03530228	Population
104	NCT02508870	Hoffmann-La Roche. 2019 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Atezolizumab Administered Alone or in Combination With Azacitidine in Participants With Myelodysplastic Syndromes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508870	Population
105	NCT02665416	Hoffmann-La Roche. 2020 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), and Therapeutic Activity of Selicrelumab (RO7009789) With Vanucizumab or Bevacizumab in Participants With Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02665416	Population
106	NCT04580121	Hoffmann-La Roche. 2021 Feb 12. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation and Expansion Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of RO7283420. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04580121	Population
107	NCT01074970	Hoosier Cancer Research Network Clovis Oncology I. 2020 Feb 11. ClinicalTrials.gov: PARP Inhibition for Triple Negative Breast Cancer (ER-/PR-/HER2-)With BRCA1/2 Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074970	Population
108	NCT02826356	Hospices Civils de Lyon. 2016 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Analysis of the Availability of the Treatments for ACE-I and ARB-induced Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826356	Population
109	NCT03430661	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.. 2019 Jul 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Investigate the Interaction Between ACT-246475 and Clopidogrel, Prasugrel, and Ticagrelor in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430661	Population
110	NCT04705831	IMMUNOe Research Centers. 2021 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Benefit of RUCONEST in Improving Neurological Symptoms in Post COVID-19 Infection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04705831	Population
111	NCT03576469	IMMUNOe Research Centers. 2021 Feb 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Benefit of RUCONEST in Subjects Who Experience ADRs Related to IVIG Infusions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576469	Population
112	NCT03541356	Impel NeuroPharma Inc.. 2020 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Potential for Intranasal Levodopa in Parkinson's	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Disease -Off Reversal https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541356	
113	NCT02848443	Institut de Recherches Internationales Servier ADIR aSGcS. 2020 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Study of S 95005 in Combination With Oxaliplatin in Metastatic Colorectal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848443	Population
114	NCT01204372	Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle. 2017 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating Combined Chemotherapy in Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204372	Population
115	NCT01715441	Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle. 2019 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Sorafenib in Combination With Irinotecan in Metastatic Colorectal Cancer Patients With KRAS Mutated Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715441	Population
116	NCT03173612	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: The Efficiency of CAMS (Chinese Academy of Medical Sciences)-2016 Trial for Pediatric Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173612	Population
117	NCT01890889	Integrative Health Technologies I. 2013 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Study of Changes in Total Cholesterol Levels as a Function of Consuming a Supplement Designed to Improve Cardiovascular Health. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01890889	Population
118	NCT04030598	Ionis Pharmaceuticals I. 2021 Feb 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Clinical Efficacy of IONIS-PKK-LRx in Participants With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030598	Intervention
119	NCT03059303	Janssen Research & Development L. 2017 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Relative Bioavailability of Fixed-Dose Combination (FDC) Tablet (Simeprevir, Odalasvir and AL-335) Compared With Single Agents Administered Together, and to Assess the Effect of Multiple-Dose Lansoprazole or Omeprazole on Single-Dose Pharmacokinetics of SMV, ODV, and AL-335 (FDC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03059303	Population
120	NCT02609776	Janssen Research & Development L. 2020 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609776	Population
121	NCT04060511	Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co. L. 2019 Aug 19. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of HS-10342 In Patients With Advanced Solid Tumor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060511	Population
122	NCT00748202	Johann Wolfgang Goethe University Hospital Clinical trial center Rhine-Main ZKI Kindergerinnungslabor Institut für Medizinische Virologie JWG-University hospital CSL	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Behring PharmaPart University of Milan. 2011 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Berinert P Study of Subcutaneous Versus Intravenous Administration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748202	
123	NCT01700322	Johannes Gutenberg University Mainz. 2016 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Endothelium, Stenting, and Antiplatelet Therapy (EST) - Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700322	Population
124	NCT02905578	Joseph J.Cullen National Institutes of Health (NIH) National Cancer Institute (NCI) Holden Comprehensive Cancer Center McGuff Pharmaceuticals IUoI. 2021 Jan 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Trial of High-dose Ascorbate for Pancreatic Cancer (PACMAN 2.1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905578	Population
125	NCT03177005	Joshua S.Jacobs MCB. 2017 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Expanded Access for Hereditary Angioedema (HAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177005	keine Ergebnisse
126	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042	Population
127	NCT03943342	Kerry Rogers National Cancer Institute (NCI) Janssen Research & Development LOSUCCC. 2020 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Venetoclax in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia After Ibrutinib Resistance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03943342	Population
128	NCT04737122	LaNova Medicines Limited. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Study of LM-061 in Subjects in Advanced Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04737122	Population
129	NCT04489160	Leiden University Medical Center Netherlands Brain Foundation Takeda. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Complement Inhibition: Attacking the Overshooting Inflammation @Fter Traumatic Brain Injury. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04489160	Population
130	NCT00067028	M.D.Anderson Cancer Center Genzyme aSC. 2020 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Clofarabine Combinations in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML), Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Myeloid Blast Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00067028	Population
131	NCT04493164	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Aug 17. ClinicalTrials.gov: CPX-351 and Ivosidenib for the Treatment of IDH1 Mutated Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493164	Population
132	NCT04493099	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2020 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Alvocidib in Combination With Decitabine and Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory AML or as Frontline Therapy in	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Unfit Patients With AML. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493099	
133	NCT01544881	Mannkind Corporation. 2013 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Comparison of Technosphere Insulin Inhalation Powder & Subcutaneous Rapid-Acting Analog in Subjects With Type 1 Diabetes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01544881	Population
134	NCT03471364	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2020 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Ketoconazole in Treating Participants With Ongoing EGFR Inhibitor-Induced Rash. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03471364	Population
135	NCT04640779	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Low-Dose Selinexor and Choline Salicylate for the Treatment of Patients With Residual, Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04640779	Population
136	NCT04652245	MEDA Pharma GmbH & Co.KG. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Dymista Allergen Chamber - Onset of Action Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04652245	Population
137	NCT01726582	Medical College of Wisconsin University of Cincinnati. 2020 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Pancreas Cancer: Molecular Profiling as a Guide to Therapy Before and After Surgery (Personalized Medicine). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726582	Population
138	NCT04300790	MedSIR Novartis. 2020 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Effect of Metformin in the Prevention of HG in HR[+]/HER2[-] PIK3CA-mut Advanced BC Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300790	Population
139	NCT03266393	Meghan Pearl MVPUoCLA. 2019 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Envarsus XR _T in Adolescent Renal Transplant Recipients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03266393	Population
140	NCT04683679	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 24. ClinicalTrials.gov: A Study of Radiation Therapy With Pembrolizumab and Olaparib in Women Who Have Triple-Negative Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683679	Population
141	NCT04209660	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Merck Sharp & Dohme Corp.Eisai Inc.. 2021 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Lenvatinib and Pembrolizumab in People With Advanced Adenoid Cystic Carcinoma and Other Salivary Gland Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209660	Population
142	NCT02315326	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Pharmacocycle LLC.Janssen Biotech I. 2020 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Patients With Refractory/Recurrent Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) and Refractory/Recurrent Secondary Central Nervous System Lymphoma (SCNSL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315326	Population
143	NCT01759602	Michael Levy ViroPharma Johns Hopkins University. 2014 Jul 18. ClinicalTrials.gov: C1-esterase Inhibitor (Cinryze) for	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Acute Treatment of Neuromyelitis Optica Exacerbation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01759602	
144	NCT02045095	Millennium Pharmaceuticals IT. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation Study of MLN7243 (TAK-243) in Adult Participants With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02045095	Population
145	NCT04710641	Mina Alpha Limited. 2021 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability and Anti-tumour Activity Study of MTL-CEBPA Plus Sorafenib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04710641	Population
146	NCT02544633	Mirati Therapeutics Inc.. 2020 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of MGCD265 in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Activating Genetic Alterations in MET. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544633	Population
147	NCT02639910	MorphoSys AG. 2020 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Preliminary Efficacy of Tafasitamab With Idelalisib or Venetoclax in R/R CLL/SLL Patients Pretreated With BTKi. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639910	Population
148	NCT04699838	Muhammad Furqan AstraZeneca Big Ten Cancer Research Consortium. 2021 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Chemo-Immunotherapy Followed by Durvalumab and Ceralasertib in Treatment of Patients With Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04699838	Population
149	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium AbbVie Celgene Corporation Eli Lilly and Company Genentech IJLT. 2020 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732703	Population
150	NCT01003964	National Cancer Center K. 2013 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Pharmacogenomic Study for Providing Personalized Strategy to the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) IIIB/IV. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01003964	Population
151	NCT00452244	National Cancer Center K. 2017 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Gefitinib With or Without Simvastatin in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452244	Population
152	NCT02368860	National Cancer Centre SNMRCNS. 2019 Mai 3. ClinicalTrials.gov: OXIRI [Oxaliplatin (O), Xeloda (X) and Irinotecan (I)] in Pancreatic Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02368860	Population
153	NCT01055314	National Cancer Institute (NCI). 2017 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Temozolomide, Cixutumumab, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Rhabdomyosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01055314	Population
154	NCT01776008	National Cancer Institute (NCI). 2018 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Akt Inhibitor MK-2206 and Anastrozole With or Without Goserelin Acetate in Treating Patients With	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Stage II-III Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01776008	
155	NCT04294628	National Cancer Institute (NCI). 2021 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Testing the Biological Effects of DS-8201a on Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294628	Population
156	NCT03872427	National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Testing Whether Cancers With Specific Mutations Respond Better to Glutaminase Inhibitor, Teloqenastat Hydrochloride, Anti-Cancer Treatment, BeGIN Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872427	Population
157	NCT04514497	National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, BAY 1895344, to Usual Chemotherapy for Advanced Stage Solid Tumors, With a Specific Focus on Patients With Small Cell Lung Cancer, Poorly Differentiated Neuroendocrine Cancer, and Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514497	Population
158	NCT01940809	National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Ipilimumab With or Without Dabrafenib, Trametinib, and/or Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809	Population
159	NCT02567435	National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without Temozolomide in Treating Patients With Intermediate Risk Rhabdomyosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567435	Population
160	NCT02465060	National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060	Population
161	NCT02129062	National Cancer Institute (NCI) M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129062	Population
162	NCT01333475	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2015 Sep 30. ClinicalTrials.gov: MK-2206 and AZD6244 in Patients With Advanced Colorectal Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333475	Population
163	NCT03554473	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2020 Nov 10. ClinicalTrials.gov: M7824 and Topotecan or Temozolomide in Relapsed Small Cell Lung Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554473	Population
164	NCT04639843	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2021 Feb 22. ClinicalTrials.gov:	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Doxorubicin, CC-(486) (5-azacitidine), Romidepsin, and Duvelisib (hARD) for T-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04639843	
165	NCT01229150	National Cancer Institute (NCI) University of California DUoCUoSCCoHMCNIoHCCC. 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Randomized Phase II Study of AZD6244 (Mitogen-activated Protein Kinase Inhibitor) MEK-Inhibitor With Erlotinib in KRAS Wild Type Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and a Randomized Phase II Study of AZD6244 With Erlotinib in Mutant KRAS Adva... https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229150	Population
166	NCT01206062	National Heart LaBINNIoANNIoDaDaKDNNIoNDaSNWFUHS. 2021 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Systolic Blood Pressure Intervention Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206062	Population
167	NCT02188719	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Rho Federal Systems Division I. 2020 Sep 22. ClinicalTrials.gov: Donor-Alloantigen-Reactive Regulatory T Cell (darTregs) in Liver Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188719	Population
168	NCT01587430	National Research Center for Hematology R. 2014 Apr 7. ClinicalTrials.gov: 3 Anthracyclines, 2 Types of Consolidation With Different ARA-C Doses and Maintenance in Adult Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587430	Population
169	NCT01163435	National Taiwan University Hospital National Science Council T. 2013 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy of High Dose Dual Therapy, Sequential Therapy and Triple Therapy in H. Pylori Eradication. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163435	Population
170	NCT03772561	National University Hospital S. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of AZD5363 + Olaparib + Durvalumab in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03772561	Population
171	NCT03140943	National University Hospital STAL&LGAIMFC. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib Thalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140943	Population
172	NCT02756663	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2016 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Panobinostat in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed or Relapsedand Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756663	Population
173	NCT01283516	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation/Expansion Study of LDK378 in Patients With Tumors Characterized by Genetic Abnormalities in Anaplastic Lymphoma Kinase. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283516	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
174	NCT01985334	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2019 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glycopyrronium or Indacaterol Maleate and Glycopyrronium Bromide Fixed-dose Combination Regarding Symptoms and Health Status in Patients With Moderate COPD Switching From Treatment With Any Standard COPD Regimen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01985334	Population
175	NCT02603445	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2020 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of BCL201 and Idelalisib in Patients With FL and MCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603445	Population
176	NCT02336451	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2020 Apr 21. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ceritinib in Patients With ALK-positive NSCLC Metastatic to the Brain and/or to Leptomeninges. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336451	Population
177	NCT02292550	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Study of Safety and Efficacy of LEE011 and Ceritinib in Patients With ALK-positive Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292550	Population
178	NCT01351103	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2021 Jan 6. ClinicalTrials.gov: A Study of LGK974 in Patients With Malignancies Dependent on Wnt Ligands. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351103	Population
179	NCT03580382	NYU Langone Health Celldex Therapeutics. 2020 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Study of CDX-3379, a Human Monoclonal Antibody Targeting ERBB3, in Combination With the MEK Inhibitor, Trametinib, in Patients With Advanced Stage NRAS Mutant and BRAF/NRAS Wildtype (WT) Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580382	Population
180	NCT02936479	NYU Langone Health CSL Behring. 2019 Jul 11. ClinicalTrials.gov: C1-Inhibitor (INH) for Refractory Antibody Mediated Renal Allograft Rejection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02936479	Population
181	NCT03990233	OSE Immunotherapeutics Boehringer Ingelheim. 2019 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Trial of BI 765063 Monotherapy and in Combination With BI 754091 in Patients With Advanced Solid Tumours. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03990233	Population
182	NCT01151735	Penn State University. 2012 Nov 30. ClinicalTrials.gov: C1-INH Compared to Placebo at the Time of Prodromal Symptoms for Hereditary Angioedema (HAE) Exacerbation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151735	Intervention
183	NCT00526175	PETHEMA Foundation. 2016 Jan 20. ClinicalTrials.gov: LAL-BR/2001: Study Treatment to Low Risk ALL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526175	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
184	NCT00291577	Pfizer. 2009 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Study Of SU011248 In Combination With Docetaxel In Patients With Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00291577	Population
185	NCT00137436	Pfizer. 2011 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Study Of SU011248 In Combination With Docetaxel (Taxotere) And Prednisone In Patients With Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137436	Population
186	NCT00927823	Pfizer. 2014 Aug 12. ClinicalTrials.gov: A Trial To Assess Safety And Tolerability Of PF-04691502 In Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927823	Population
187	NCT01121575	Pfizer. 2015 Okt 28. ClinicalTrials.gov: A Study Of Combined C- MET Inhibitor And PAN-HER Inhibitor (PF-02341066 And PF-00299804) In Patients With Non- Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121575	Population
188	NCT00141297	Pfizer. 2016 Jan 5. ClinicalTrials.gov: A Study Of Oral Palbociclib (PD-0332991), A Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor, In Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141297	Population
189	NCT01420081	Pfizer. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Study Of Two Dual PI3K/mTOR Inhibitors, PF-04691502 And PF-05212384 In Patients With Recurrent Endometrial Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420081	Population
190	NCT03330405	Pfizer. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330405	Population
191	NCT01564784	Pfizer UCB Pharma. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Versus Investigator's Choice Of Chemotherapy In Patients With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564784	Population
192	NCT00813241	Pfizer's Upjohn has merged with Mylan to form Viatrix Inc. Pfizer. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: A Pilot Open-Label Crossover Bioavailability Study of Celecoxib in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813241	Population
193	NCT00262301	Pharming Technologies B.V.. 2012 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262301	Population
194	NCT00262288	Pharming Technologies B.V.. 2013 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262288	Population
195	NCT00225147	Pharming Technologies B.V.. 2013 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human C1 Inhibitor for the	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00225147	
196	NCT00261053	Pharming Technologies B.V.. 2013 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261053	Population
197	NCT01188564	Pharming Technologies B.V.. 2015 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Efficacy, Safety and Immunogenicity Study of Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute HAE Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188564	Population
198	NCT02247739	Pharming Technologies B.V.. 2017 Dez 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 HAE Prophylaxis Study With Recombinant Human C1 Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247739	Intervention
199	NCT00851409	Pharming Technologies B.V.. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Immunogenicity of Repeated rhC1INH Administration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851409	Intervention
200	NCT01359969	Pharming Technologies B.V.. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Safety of Ruconest in 2-13 Year Old Hereditary Angioedema (HAE) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01359969	Intervention
201	NCT01397864	Pharming Technologies B.V.. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: C1 Inhibitor Registry in the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397864	Endpunkte
202	NCT04530136	Pharming Technologies B.V.. 2020 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Prevention of Severe SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients With COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530136	Population
203	NCT01035593	Pharming Technologies B.V. University of Wisconsin M. 2012 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Early Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01035593	Population
204	NCT03697187	Pharming Technologies B.V. US Hereditary Angioedema Association (HAEA). 2020 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Patient Registry to Evaluate the Real-world Safety of Ruconest. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03697187	Intervention
205	NCT04618211	Pharvaris Netherlands B.V.. 2021 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Dose-ranging Study of Oral PHA-022121 for Acute Treatment of Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04618211	Population
206	NCT02401815	Plexxikon. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: PLX9486 as a Single Agent and in Combination With PLX3397 or PLX9486 With Sunitinib in Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401815	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
207	NCT03395899	Queen Mary University of London Kliniken Essen-Mitte MedSIR Asan Medical Center Hoffmann-La Roche. 2020 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Pre-operative Immunotherapy Combination Strategies in Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395899	Population
208	NCT00665834	Queen's University AstraZeneca. 2016 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Comparison of Rosuvastatin and Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00665834	Population
209	NCT04364048	Rachel Sanborn AstraZeneca Providence Cancer Center EACRIHCRN. 2020 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Durvalumab Followed by Chemoradiation and Consolidation Durvalumab for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04364048	Population
210	NCT00785018	Radboud University. 2011 Apr 22. ClinicalTrials.gov: In Vivo Effects of C1-esterase Inhibitor on the Innate Immune Response During Human Endotoxemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00785018	Population
211	NCT01766414	Radboud University UMC Utrecht Sanquin Plasma Products BV. 2014 Dez 2. ClinicalTrials.gov: In Vivo Effects of C1-esterase Inhibitor on the Innate Immune Response During Human Endotoxemia - VECTOR II. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766414	Population
212	NCT03778931	Radius Pharmaceuticals I. 2021 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Trial of Elacestrant vs. Standard of Care for the Treatment of Patients With ER+/HER2- Advanced Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778931	Population
213	NCT04471974	Rahul Aggarwal Zenith Epigenetics Merck Sharp & Dohme Corp.U.S.Army Medical Research and Development Command University of California SF. 2020 Dez 22. ClinicalTrials.gov: ZEN-3694, Enzalutamide, and Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04471974	Population
214	NCT04252339	Relay Therapeutics I. 2020 Feb 7. ClinicalTrials.gov: RLY-1971 in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04252339	Population
215	NCT01281761	Samsung Medical Center. 2013 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Simvastatin + Cetuximab/Irinotecan in K-ras Mutant Colorectal Cancer (CRC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281761	Population
216	NCT01126086	Sanofi. 2014 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Tolerability Study of Otamixaban in Patients With Mild and Moderate Hepatic Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01126086	Population
217	NCT02513186	Sanofi. 2020 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Study of Isatuximab Combined With Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone (VCD) and Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone (VRD) in Newly Diagnosed Multiple	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Myeloma (MM) Non Eligible for Transplant or No Intent for Immediate Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513186	
218	NCT00327444	Sanofi Regeneron Pharmaceuticals. 2013 Jan 1. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of Intravenous AVE0005 (VEGF Trap) in Advanced Ovarian Cancer Patients With Recurrent Symptomatic Malignant Ascites. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327444	Population
219	NCT00125151	Sanquin Plasma Products BV. 2009 Mai 4. ClinicalTrials.gov: C1-Esteraseremmer-N for the Treatment of Hereditary (and Acquired) Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125151	Intervention
220	NCT00125541	Sanquin Plasma Products BV. 2009 Mai 4. ClinicalTrials.gov: C1-Esteraseremmer-N for the Treatment of Hereditary (and Acquired) Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00125541	Intervention
221	NCT00119431	Sanquin Plasma Products BV. 2009 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Kinetics, Efficacy and Safety of C1-Esteraseremmer-N. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119431	Intervention
222	NCT03114995	Seoul National University Bundang Hospital. 2018 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Tailored Use of Tirofiban for Non-ST-elevation Acute Coronary Syndrome Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03114995	Population
223	NCT04298021	Seoul National University Hospital. 2020 Jun 29. ClinicalTrials.gov: DDR-Umbrella Study of DDR Targeting Agents in Advanced Biliary Tract Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04298021	Population
224	NCT00914966	Shire. 2014 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Effect of Escalating Doses of CINRYZE. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914966	Intervention
225	NCT00432510	Shire. 2014 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of C1 Esterase Inhibitor in Hereditary Angioedema Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00432510	Endpunkte
226	NCT01095497	Shire. 2014 Mai 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous CINRYZE Administration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095497	Studiendauer
227	NCT01005888	Shire. 2014 Apr 15. ClinicalTrials.gov: C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Prevention of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005888	Studientyp
228	NCT00289211	Shire. 2014 Apr 15. ClinicalTrials.gov: C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Treatment of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289211	Population
229	NCT00438815	Shire. 2014 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Open-Label C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Treatment of Acute	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438815	
230	NCT00097695	Shire. 2014 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Subcutaneous Treatment With Icatibant for Acute Attacks of Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097695	Population
231	NCT01147302	Shire. 2015 Aug 13. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study to Evaluate the Use of C1 Esterase Inhibitor (Human) in Patients With Acute Antibody-Mediated Rejection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147302	Population
232	NCT01541423	Shire. 2016 Okt 24. ClinicalTrials.gov: A European Post-Authorisation Observational Study Of Patients With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541423	keine Ergebnisse
233	NCT02663687	Shire. 2018 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor in Healthy Adult Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663687	Population
234	NCT02865720	Shire. 2019 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Study of C1 Inhibitor (Human) for the Prevention of Angioedema Attacks and Treatment of Breakthrough Attacks in Japanese Subjects With Hereditary Angioedema (HAE). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02865720	Studiendauer
235	NCT01095510	Shire. 2018 Dez 12. ClinicalTrials.gov: CINRYZE for the Treatment of Hereditary Angioedema Attacks in Children Under the Age of 12. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095510	Population
236	NCT01756157	Shire. 2018 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Subcutaneous CINRYZE With Recombinant Human Hyaluronidase for Prevention of Angioedema Attacks. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01756157	Intervention
237	NCT02052141	Shire. 2019 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of CINRYZE for Prevention of Angioedema Attacks in Children Ages 6-11 With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052141	Population
238	NCT02584959	Shire. 2019 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1 Esterase Inhibitor for the Prevention of Angioedema Attacks in Adolescents and Adults With Hereditary Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584959	Intervention
239	NCT01426763	Shire Halozyme Therapeutics. 2014 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Pharmacology of Subcutaneous Administration of CINRYZE With Recombinant Human Hyaluronidase. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426763	Intervention
240	NCT02547220	Shire Takeda. 2020 Jul 13. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cinryze for the Treatment of Acute Antibody-mediated Rejection in Participants With Kidney Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547220	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
241	NCT04206605	Shire Takeda. 2020 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor (C1-INH). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206605	Intervention
242	NCT01034969	Shire Takeda Development Center Americas I. 2020 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Firazyrt Patient Registry (Icatibant Outcome Survey - IOS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034969	keine Ergebnisse
243	NCT04460105	Shire Takeda Development Center Americas IT. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Lanadelumab in Participants Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460105	Population
244	NCT04444895	Shire Takeda Development Center Americas IT. 2020 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention of Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04444895	Intervention
245	NCT00681993	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins Breast Cancer Research Foundation. 2019 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Trial of Partial Breast Irradiation With Various Concurrent Chemotherapy Regimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00681993	Population
246	NCT00005639	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Azacitidine Plus Phenylbutyrate in Treating Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors That Have Not Responded to Previous Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005639	Population
247	NCT00486603	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI). 2019 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Hydroxychloroquine, Radiation, and Temozolomide Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00486603	Population
248	NCT03965494	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (NCI) BerGenBio ASA. 2021 Feb 10. ClinicalTrials.gov: AXL Inhibitor BGB324 in Treating Participants With Recurrent Glioblastoma Undergoing Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965494	Population
249	NCT02448420	SOLTI Breast Cancer Research Group. 2020 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Study of Palbociclib and Trastuzumab With Endocrine Therapy in HER2-positive Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448420	Population
250	NCT04460430	SOLTI Breast Cancer Research Group. 2021 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Targeting EGFR/ERBB2 With Neratinib in Hormone Receptor (HR)-Positive/HER2-negative HER2-enriched Advanced/Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460430	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
251	NCT02200978	South China Children's Leukemia Group. 2020 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: A Study for Improving the Outcome of Childhood Acute Promyeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200978	Population
252	NCT01435837	Southern Illinois University Carbondale. 2013 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Interaction of Caffeine and Hydration on Voice. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435837	Population
253	NCT03696355	St.Jude Children's Research Hospital Kazia Therapeutics Limited. 2020 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Study of GDC-0084 in Pediatric Patients With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma or Diffuse Midline Gliomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696355	Population
254	NCT02114229	St.Jude Children's Research Hospital Millennium Pharmaceuticals ITPUSAI. 2020 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Alisertib Therapy for Rhabdoid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114229	Population
255	NCT01920932	St.Jude Children's Research Hospital Seagen Inc.. 2020 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Adcetris (Brentuximab Vedotin), Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Stage IIB, IIIB and IV Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920932	Population
256	NCT00212446	St.Luke's-Roosevelt Hospital Center. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Evaluate a Prototype Electronic Uterine Inhibitor to Prevent Preterm Contractions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212446	Population
257	NCT01134510	Stanley Jordan MCBCMC. 2017 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Safety & Tolerability of Berinert γ «(C1 Inhibitor) Therapy to Prevent Rejection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134510	Population
258	NCT04347889	Stony Brook University. 2020 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Preventing COVID-19 in Healthcare Workers With HCQ: A RCT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04347889	Population
259	NCT02877550	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2020 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Obinutuzumab in Combination With Venetoclax in Previously Untreated Follicular Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02877550	Population
260	NCT04621006	Sydvestjysk Hospital University of Southern Denmark UMC Utrecht Odense University Hospital Sygehus Lillebaelt. 2020 Nov 10. ClinicalTrials.gov: The Contact Activation System and Ulcerative Colitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04621006	Population
261	NCT02115594	Syndax Pharmaceuticals. 2014 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Fulvestrant With and Without Entinostat in Postmenopausal Women With ER+ Advanced Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115594	Population
262	NCT01594398	Syndax Pharmaceuticals. 2016 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Food Effect on Pharmacokinetics of	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Entinostat in Subjects With Breast Cancer or Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01594398	
263	NCT02437136	Syndax Pharmaceuticals Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Ph 1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Population
264	NCT02708680	Syndax Pharmaceuticals Roche Pharma AG. 2018 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab and Entinostat in Patients With a TN Breast Cancer With Phase 1b Lead In. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02708680	Population
265	NCT03051698	T.van der Poll ZonMw: The Netherlands Organisation for Health Research and Development Sanquin Plasma Products BV Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2020 Jun 24. ClinicalTrials.gov: C1-inhibitor in Allergic ASThma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051698	Population
266	NCT00854776	Taipei Veterans General Hospital T. 2010 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Peptic Ulcer Disease in Ischemic Heart Patients Taking Aspirin and Clopidogrel With or Without Proton Pump Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00854776	Population
267	NCT03701555	Takeda. 2021 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK), and Gluten Degradation Activity of PvP001, PvP002, and PvP003 in Healthy Adult Volunteers and to Assess the Safety, Tolerability, and PK of PvP001 and PvP002 in Adults With Celiac Disease (CeD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03701555	Population
268	NCT01843530	Technische Universität München. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Randomized, Double-blind, Two Arms, Multicenter, Phase III Study of Berinert for Treatment of ACE Induced Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01843530	Population
269	NCT00774982	Teva GTC. 2009 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Pilot Comparative Bioavailability Study of 6Mercaptopurine (Delayed Release vs. Purinethol) in Crohns Disease Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774982	Population
270	NCT03508882	The University of Hong Kong Food and Health Bureau HK. 2019 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Pretarsal Versus Preseptal Botulinum Toxin for Patients With Eyelid Spasm. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03508882	Population
271	NCT03037437	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2020 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Sorafenib Induced Autophagy Using Hydroxychloroquine in Hepatocellular Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03037437	Population
272	NCT03645200	Tianjin Medical University Second Hospital Jiangsu HengRui Medicine Co.L. 2019 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Treatment	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		of Carrying TP53 Harmful Mutations. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645200	
273	NCT01694381	TSI L. 2021 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Research Into the Effect of a Clot-dissolving Agent and Its Inhibitor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694381	Population
274	NCT01275976	UMC Utrecht Sanquin Plasma Products BV. 2015 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Effect of C1-esterase Inhibitor on Systemic Inflammation in Trauma Patients With a Femur or Pelvic Fracture. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275976	Population
275	NCT02822482	UNICANCER. 2019 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Copanlisib in Association With Cetuximab in Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Harboring a PI3KCA Mutation/Amplification and/or a PTEN Loss. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822482	Population
276	NCT00760916	United Therapeutics. 2013 Jan 30. ClinicalTrials.gov: FREEDOM DR: Oral Treprostinil in Combination With an Endothelin Receptor Antagonist (ERA) and/or a Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitor or as Monotherapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00760916	Population
277	NCT04406753	Universidad de Zaragoza. 2020 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Indirect Approach of C0-1 and C2-3 Segments in Flexion-rotation Test. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04406753	Population
278	NCT01886443	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2014 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Combined Drug Approach to Prevent Ischemia-reperfusion Injury During Transplantation of Livers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886443	Population
279	NCT02251041	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 2019 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Combined Drug Approach to Prevent Ischemia-reperfusion Injury During Transplantation of Livers (CAPITL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251041	Population
280	NCT03851614	University Health Network TA. 2020 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Basket Combination Study of Inhibitors of DNA Damage Response, Angiogenesis and Programmed Death Ligand 1 in Patients With Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851614	Population
281	NCT04414631	University Hospital BSPTBV. 2021 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Conestat Alfa in the Prevention of Severe SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients With COVID-19. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04414631	Population
282	NCT02869347	University Hospital BSPTBVCTUUHBS. 2018 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor in the Prevention of Contrast-induced Nephropathy in High-risk Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869347	Population
283	NCT02159430	University Hospital C. 2014 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Hereditary AngioEdema, Neurobiology and	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Psychopathology. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159430	
284	NCT02833675	University Hospital G. 2017 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Determination of Specific Biomarkers of Angioneurotic Crisis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833675	Endpunkte
285	NCT03845946	University Hospital G. 2020 Okt 26. ClinicalTrials.gov: CLOUD-R HAE REGISTRY. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03845946	keine Ergebnisse
286	NCT02892682	University Hospital M. 2020 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: The Role of the Coagulation Pathways in Recurrent Angioedema. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892682	Endpunkte
287	NCT02782702	University Hospital T. 2018 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Improvement of Quality of Life of Patients Suffering From Hailey Hailey or Darier Disease After Injections of Botulism Toxin Into Large Folds. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782702	Population
288	NCT03865927	University of Alabama at Birmingham. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: GKT137831 in IPF Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03865927	Population
289	NCT04606914	University of Alabama at Birmingham. 2020 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Study of Carboplatin and Mirvetuximab Soravtansine in First-Line Treatment of Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy With Advanced-Stage Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04606914	Population
290	NCT01185171	University of Chicago. 2020 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Trial of Induction Chemotherapy With Carboplatin and Paclitaxel, Followed by Concurrent Chemotherapy/Radiation Therapy With ZD1839 (IRESSA), 5-FU, Hydroxyurea, and Twice-Daily Radiation, Followed by Adjuvant ZD1839 Monotherapy in Patients With Locally Advanced Head & Neck Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01185171	Population
291	NCT04631705	University of Cologne The Clinical Trials Centre Cologne Boehringer Ingelheim. 2020 Nov 17. ClinicalTrials.gov: COVID-19 - Administration of the SARS-CoV-2-Neutralizing Monoclonal Antibody DZIF-10c (Inhalation). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631705	Population
292	NCT03054363	University of Colorado DABCRC. 2021 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Tucatinib, Palbociclib and Letrozole in Metastatic Hormone Receptor Positive and HER2-positive Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054363	Population
293	NCT03617679	University of Colorado DCOINCIN. 2020 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Rucaparib vs Placebo Maintenance Therapy in Metastatic and Recurrent Endometrial Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617679	Population
294	NCT03617731	University of Heidelberg Medical Center. 2020 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Trial on the Effect of Isatuximab to	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Lenalidomide/Bortezomib/Dexamethasone (RVd) Induction and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Myeloma (GMMG HD7). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617731	
295	NCT00827450	University of Lausanne Nestlé® Research Center VS. 2012 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Effects of Coffee on Hepatic Steatosis Induced by a High Fructose Diet. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827450	Population
296	NCT02406794	University of Malaga. 2017 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Effect of Kinesiotaping for the Treatment of Hormone-induced Myalgia in Women Given Breast Cancer Survivors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406794	Population
297	NCT00816413	University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2018 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Donor Stem Cell Transplant, Pentostatin, and Total-Body Irradiation in Treating Patients With Hematological Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816413	Population
298	NCT01120028	University of Oxford National Health Service UKPN. 2020 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Campath, Calcineurin Inhibitor Reduction and Chronic Allograft Nephropathy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120028	Population
299	NCT04317157	University of Sao Paulo Newcastle University. 2020 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Placebo Effects Investigated by Different Experimental Designs. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04317157	Population
300	NCT04150640	University of Wisconsin MI. 2020 Aug 5. ClinicalTrials.gov: P2 5-FU, Oxaliplatin & Liposomal Irinotecan (Nal-IRI) in 1st Line Advanced Esophageal & Gastric. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150640	Population
301	NCT03791476	University of Wisconsin MPTBV. 2020 Dez 14. ClinicalTrials.gov: RUCONEST™ as a Therapeutic Strategy to Reduce the Incidence of Delayed Graft Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03791476	Population
302	NCT02435732	University of Wisconsin MS. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: CINRYZE as a Donor Pre-treatment Strategy in Kidney Recipients of KDPI>60%. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435732	Population
303	NCT00666926	Verastem I. 2013 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Study Of PF-00562271, Including Patients With Pancreatic, Head And Neck, Prostatic Neoplasms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666926	Population
304	NCT01531244	Washington University School of Medicine. 2014 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Isolated Limb Infusion Chemotherapy With Targeted Gene Therapy for Advanced, Unresectable Extremity Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531244	Population
305	NCT01246063	Washington University School of Medicine. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Dexamethasone in Treating	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01246063	
306	NCT01525069	Washington University School of Medicine. 2020 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Hepatic Arterial Infusion in Treating Patients With Locally Advanced, Non-Metastatic Cholangiocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525069	Population
307	NCT03607955	Washington University School of Medicine Aravive I. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Paclitaxel + Carboplatin With AVB-S6-500 in Women With Stage III or IV Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03607955	Population
308	NCT03422094	Washington University School of Medicine Bristol-Myers Squibb National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). 2021 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Neoantigen-based Personalized Vaccine Combined With Immune Checkpoint Blockade Therapy in Patients With Newly Diagnosed, Unmethylated Glioblastoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422094	Population
309	NCT03063203	Washington University School of Medicine Janssen Pharmaceuticals National Institutes of Health (NIH) National Cancer Institute (NCI). 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Single Agent Decitabine in TP53 Mutated Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063203	Population
310	NCT03007979	Washington University School of Medicine Pfizer. 2020 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Alternative Dosing Schedule of Palbociclib in Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007979	Population
311	NCT01723774	Washington University School of Medicine Pfizer. 2020 Jul 13. ClinicalTrials.gov: PD 0332991 and Anastrozole for Stage 2 or 3 Estrogen Receptor Positive and HER2 Negative Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723774	Population
312	NCT03088176	West Cancer Center University of Tennessee Health Science Center Amgen. 2020 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Combining Talimogene Laherparepvec With BRAF and MEK Inhibitors in BRAF Mutated Advanced Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088176	Population
313	NCT04101500	Wuhan Union Hospital C. 2019 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Effect of Compound Sodium Chlorate and Aminophylline Tablets on Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04101500	Population
314	NCT03201627	Xinhua Hospital SJTUSoM. 2019 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Study of Lithium Carbonate to Treat Niemann-Pick Type C1 Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03201627	Population
315	NCT00402415	Yale University Pfizer. 2013 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Study of Combination of Sirolimus and Sutent in Patients	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		With Advanced Solid Tumors Non-Curable With Standard Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402415	
316	NCT01449201	Yonsei University. 2014 Sep 30. ClinicalTrials.gov: PF-00299804 in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449201	Population
<i>EU ClinicalTrials Register</i>			
317	2014-004531-39	Abbott Deutschland GmbH & Co.KG. 2014 Nov 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Adalimumab for the Maintenance of Clinical Remission in Japanese Subjects With Crohn's Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004531-39	Population
318	2012-003710-13	Academic Medical Center. 2013 Mrz 21. ClinicalTrialsRegister.eu: C1-inhibitor improves efficacy of red blood cell transfusion in patients suffering from autoimmune hemolytic anemia – an open-labeled pilot trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003710-13	Population
319	2014-005611-16	Academic Medical Center UoA. 2015 Mrz 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of Intravenous Administration of C1-inhibitor on Inflammation and Coagulation after Bronchial Instillation of House Dust Mite Allergen and Lipopolysaccharide in Allergic Asthma Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005611-16	Population
320	2010-019037-10	AZIENDA OSPEDALIERA L.SACCO (A.O.DI RILIEVO NAZIONALE). 2010 Nov 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Icatibant In Treatment of Idiopathic Angio Edema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019037-10	Intervention
321	2010-019670-32	AZIENDA OSPEDALIERA L.SACCO (A.O.DI RILIEVO NAZIONALE). 2013 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Pharmacokinetics and Safety of Human Pasteurised C1-Inhibitor Concentrate (Berinert/CE1145) in Subjects with Congenital C1-INH Deficiency and Frequent Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019670-32	Intervention
322	2011-002339-24	Barts and the London NHS Trust. 2012 Mai 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Open label, single-centre study to evaluate the efficacy of the bradykinin (BK) B2 receptor antagonist, Icatibant, in the relief of symptoms resulting from moderate to severe angioedema unresponsiv... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002339-24	Population
323	2015-005535-40	Baxter Healthcare Corporation. 2016 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fibrin Sealant, Vapour Heated, Solvent/Detergent Treated (FS VH S/D 500 s-apr)	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Compared to DuraSeal Dural Sealant as an Adjunct ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005535-40	
324	2014-002655-26	BioCryst Pharmaceuticals Inc. 2015 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: OPuS-2 A multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX4161 for 12 weeks as an oral prophylaxis treatm... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002655-26	Intervention
325	2015-003242-22	BioCryst Pharmaceuticals Inc. 2015 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: OPuS-4: An open-label study to evaluate the long-term safety of a voralstat in subjects with hereditary angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003242-22	Intervention
326	2015-003923-74	BioCryst Pharmaceuticals Inc. 2015 Dez 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, 4 week, placebo-controlled, dose-ranging, parallel-group study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of BCX7353 as a pre... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003923-74	Intervention
327	2016-001272-29	BioCryst Pharmaceuticals Inc. 2016 Jul 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BCX7353 as a preventative... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001272-29	Intervention
328	2017-003281-27	BioCryst Pharmaceuticals Inc. 2017 Dez 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label study to Evaluate the Long-Term Safety of Daily Oral BCX7353 in subjects with Type I and II Hereditary Angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003281-27	Intervention
329	2013-002319-82	BioCryst Pharmaceuticals Inc.. 2013 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2a double-blind placebo-controlled 2-period crossover study to evaluate the safety and efficacy of BCX4161 as a prophylactic treatment to reduce the frequency of attacks in subjects with he... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002319-82	Intervention
330	2016-001424-55	BioCryst Pharmaceuticals Inc.. 2017 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of single doses of BCX7353 as an acute attack treatment in subjects with heredi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001424-55	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
331	2017-003966-29	BioCryst Pharmaceuticals Inc.. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29	Intervention
332	2011-004154-25	Biotest AG. 2013 Jun 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, open-label, phase I/II study investigating pharmacokinetic properties of BT524 and efficacy and safety of BT524 in the treatment and prophylaxis of bleeding in patients with congenit... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004154-25	Population
333	2017-003538-10	Bioverativ USA Inc.. 2017 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, PIVOTAL, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF BIVV009 IN PATIENTS WITH PRIMARY COLD AGGLUTININ DISEASE WHO HAVE A RECENT HISTORY OF BLOOD TRANSFUSION. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003538-10	Population
334	2017-003539-12	Bioverativ USA Inc.. 2017 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE EFFICACY AND SAFETY OF BIVV009 IN PATIENTS WITH PRIMARY COLD AGGLUTININ DISEASE WITHOUT A RECENT HISTORY OF BLOOD TRANSFU... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003539-12	Population
335	2020-000354-10	Celgene Corporation. 2020 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 1/2, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO ASSESS SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PRELIMINARY EFFICACY OF CC-220, ALONE AND IN COMBINATION WITH AN ANTI-CD20 MONOCLONAL ANTIBODY (MAB) IN SUBJECTS W... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000354-10	Population
336	2018-004136-30	Charit  - Universit tsmedizin Berlin Klinik fr Dermatologie und Allergologie. 2019 Jul 2. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Pilot Study to assess the effect of Lanadelumab on the clinical signs and symptoms of Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004136-30	Intervention
337	2007-003006-98	Cirurg ja General II.Hospital General Universitario ŐÇŁGregorio Mara nŐÇØ. 2007 Jul 16. ClinicalTrialsRegister.eu: ESTUDIO FASE IV, UNICENTRICO, ALEATORIZADO, SIMPLE CIEGO, CONTROLADO, COMPARATIVO DE DOS GRUPOS PARALELOS PARA EVALUAR LA EFICACIA DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		TISSUCOL DUO (ADHESIVO BIOLOGICO A BASE DE FIBRINA) EN LA PREVE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003006-98	
338	2010-024242-30	CSL Behring GmbH. 2011 Okt 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective open-label uncontrolled multi-center post-marketing study to assess inhibitory antibody formation in subjects with congenital C1-INH deficiency and acute hereditary angioedema (HAE) att... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024242-30	Population
339	2013-000916-10	CSL Behring GmbH. 2013 Dez 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to evaluate the clinical efficacy and safety of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the pro... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000916-10	Studentyp
340	2019-003921-99	CSL Behring K.K.. 2020 Apr 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, single-arm, non-randomized phase 3 study to evaluate clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003921-99	Studiendauer
341	2017-000348-17	CSL Behring LLC. 2017 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Double-blind, Randomized-Withdrawal, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Human Plasma-Derived C1-esterase Inhibitor as Add-on to Standard of Care for the Treatment of ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000348-17	Population
342	2018-000605-24	CSL Behring LLC. 2018 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy, pharmacokinetics, and safety of CSL312 in subjects with hereditary angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000605-24	Intervention
343	2020-003918-12	CSL Behring LLC. 2021 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003918-12	Intervention
344	2020-000570-25	CSL Behring LLC. 2021 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy and safety of subcutaneous administration of CSL312 (garadacimab) in the prophylactic tr... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000570-25	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
345	2015-005211-32	Daiichi Sankyo I. 2017 Mrz 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center, Single Ascending Dose Study to Assess the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of DS-1040b when Added to ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005211-32	Population
346	2020-002774-27	Daiichi Sankyo I. 2021 Jan 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2, Single-arm, Open-label Study of DS-1062a in Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer with Actionable Genomic Alterations and Progressed on or After Kinase Inhibitor Therapy and P... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002774-27	Population
347	2015-003737-95	Dance Biopharm Inc.. 2018 Nov 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-Label, 4-Period Cross-Over Study to Investigate the Inter- and Intra-subject Variability of Dance 501 (Human Insulin Inhalation Solution and Inhaler) in Subjects with Type 1 Diab... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003737-95	Population
348	2015-003672-76	Dance Biopharm Inc.. 2018 Nov 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-Label, 6-Period Cross-Over Study to Investigate the Dose Response of Dance 501 (Human Insulin Inhalation Solution and Inhaler) in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003672-76	Population
349	2016-003567-20	Dept of Infectious Diseases AUH. 2017 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised controlled trial of a 12-dose rifapentine and isoniazid (RPT+INH) regimen using direct observed therapy (DOT) versus 6 months of daily isoniazid for latent tuberculosis infection (LTBI... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003567-20	Population
350	2005-003819-71	Dyax Corp. 2006 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: EDEMA3: Evaluation of DX-8800's Effects in Mitigating Angioedema A double-blind, placebo-controlled study followed by a repeat dosing phase to assess the efficacy and safety of DX-88 (recombinant pl... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003819-71	Population
351	2010-022716-39	Dyax Corp.. ClinicalTrialsRegister.eu: A 3-Part Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Subcutaneous Ecallantide in Prepubertal Paediatric Patients Experiencing Acute Attacks of Hereditary Angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022716-39	Population
352	2015-003943-20	Dyax Corp. aiwsoSp. 2016 Mrz 31. ClinicalTrialsRegister.eu: HELP Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		DX 2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003943-20	
353	2015-005255-27	Dyax Corp.(an indirect wsoSp. 2016 Nov 30. ClinicalTrialsRegister.eu: HELP Study ExtensionTM: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of DX-2930 for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005255-27	Intervention
354	2019-001703-20	Dyax Corporation aTc. 2020 Aug 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema wi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20	Intervention
355	2016-002128-10	F.Hoffmann-La Roche Ltd. 2016 Sep 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An adaptive Phase I/II study to assess safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of RO7112689 in healthy volunteers and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002128-10	Population
356	2008-000654-12	Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/M.. 2008 Sep 1. ClinicalTrialsRegister.eu: PHARMACOKINETIC BERINERT P STUDY OF SUBCUTANEOUS VERSUS INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN SUBJECTS WITH MODERATE HEREDITARY ANGIOEDEMA - THE PASSION STUDY. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000654-12	Intervention
357	2016-001463-36	Genzyme Corporation. 2018 Jul 25. ClinicalTrialsRegister.eu: ATLAS-INH: A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients with Hemophilia A or B, with Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001463-36	Population
358	2009-011843-38	Grachtenhaus-Apotheke IKSeK. 2009 Dez 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Documentation of the efficacy and tolerability of intravesically applied oxybutynin solution in adult patients with detrusor hyperactivity caused by neurological disorder. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011843-38	Population
359	2020-002225-29	Groupement de Coopératation Sanitaire Ramsay Gériatrie de Santé pour l'Enseignement et la Recherche. 2020 Nov 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of the effects of bradykinin antagonists on	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		pulmonary manifestations of COVID-19 infections. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002225-29	
360	2017-004969-27	Hospices Civils de Lyon. 2018 Mai 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter randomized open-label trial comparing the efficacy and safety of Infliximab versus Cyclophosphamide in Subjects with Idiopathic Refractory Scleritis CIRIS: Cyclophosphamide vs. Infi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004969-27	Population
361	2014-001326-15	Ignyta Inc.. 2014 Okt 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2a, Multicenter, Open-Label Study of Oral RXDX-101 in Adult Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancer Confirmed to be Positive for TrkA, TrkB, TrkC, ROS1, or ALK Molecular Alter... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001326-15	Population
362	2019-000998-23	Institut de Recherches Internationales Servier. 2019 Sep 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, open label, non-randomized study to evaluate safety, tolerability, pharmacokinetics and clinical activity of S64315 in patients with locally advanced or metastatic breast cancer in co... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000998-23	Population
363	2018-004005-81	Instituto Grifols SA. 2021 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, multicenter, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of human plasma-derived fibrinogen concentrate (FIB Grifols) in subjects with congenital afibrinogenaemi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004005-81	Population
364	2019-001044-22	Ionis Pharmaceuticals I. 2020 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Phase 2a Study to Assess the Clinical Efficacy of ISIS 721744, a Second Generation Ligand Conjugated Antisense Inhibitor of Prekallikrein, in Patient... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001044-22	Intervention
365	2020-000197-14	Ionis Pharmaceuticals I. 2020 Jun 16. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Extension Study of ISIS 721744 in Patients with Hereditary Angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000197-14	Intervention
366	2009-010982-22	ITALFARMACO. 2009 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study of the histone-deacetylase inhibitor GIVINOSTAT (ITF2357) in combination with hydroxyurea in patients with JAK2V617F positive Polycythemia Vera non-responder to hydroxyurea monotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010982-22	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
367	2008-008444-25	Janssen Infectious Diseases BVBA. 2009 Jun 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008444-25	Population
368	2010-021125-12	Janssen Infectious Diseases BVBA. 2011 Sep 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Early access of TMC207 in combination with other anti-tuberculosis (TB) drugs in subjects with extensively drug resistant (XDR) or pre-XDR pulmonary TB. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021125-12	Population
369	2017-002611-34	Janssen-Cilag International N.V.. 2017 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Multicenter, Multiphase Study of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination with Daratumumab, Compared with Daratumumab Alone in Subjects ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002611-34	Population
370	2004-001540-71	Jerini AG. 2005 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised, double blind, controlled, parallel group, multicentre study of a subcutaneous formulation of Icatibant vs. oral Tranexamic acid for the treatment of hereditary angioedema (HAE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001540-71	Intervention
371	2008-000071-25	Jerini AG. 2009 Sep 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety, Local Tolerability, Convenience, and Efficacy of a Self-Administered Subcutaneous Formulation of Icatibant for the Treatment of Acute Attacks of He... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000071-25	Population
372	2009-015606-19	Jerini US Inc. 2010 Jan 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Randomized Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Icatibant for Subcutaneous Injection in Patients with Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015606-19	Population
373	2018-004489-32	KalVista Pharmaceuticals Ltd. 2019 Mrz 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II, cross-over clinical trial evaluating the efficacy and safety of KVD900, an oral plasma kallikrein inhibitor, in the on-demand treatment of ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004489-32	Population
374	2020-000140-58	Leiden University Medical Center. 2020 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Complement Inhibition: Attacking the Overshooting Inflammation @fter Traumatic Brain Injury - A phase II trial on the safety and efficacy of C1 esterase inhibitor Cinryze for the acute management o...	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000140-58	
375	2013-000261-36	LFB Biotechnologies. 2013 Nov 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical pharmacology, efficacy and safety study of FGTW in paediatric patients with severe congenital fibrinogen deficiency. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000261-36	Population
376	2015-002384-42	Medical Research Institute of New Zealand. 2016 Okt 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised Controlled Trial of the efficacy and safety of an ICS/LABA reliever therapy regimen in asthma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002384-42	Population
377	2012-001670-28	Medizinische Fakultät der Technischen Universität München. 2013 Mrz 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE) Induced Angioedema BERINERT Randomized, double-blind, two arms, multicenter, Phase III study of Berinert for treatment of ACE induced Angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001670-28	Population
378	2011-002403-15	OCTAPHARMA AG. 2012 Aug 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, controlled, randomised, cross-over study investigating the pharmacokinetic properties, surrogate efficacy and safety of Octafibrin compared to Haemocomplettan P/ RiaSTAPTM in subjects with haemophilia A. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002403-15	Population
379	2019-001693-28	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.. 2020 Feb 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective, open-label, single arm, multicenter, pharmacokinetic, and safety study of a single dose intravenous human plasma-derived C1 Esterase Inhibitor (C1-INH) concentrate in patients with congenital or acquired C1-INH deficiency. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001693-28	Intervention
380	2020-001173-69	Pernille Ravn. 2020 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Impact of LTBI treatment on glucose tolerance and chronic inflammation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001173-69	Population
381	2006-005573-21	Pfizer Inc 2E4SNYN1. 2007 Jan 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A TWO-ARM RANDOMIZED OPEN LABEL PHASE 2 STUDY OF CP-751,871 IN COMBINATION WITH EXEMESTANE VERSUS EXEMESTANE ALONE AS FIRST LINE TREATMENT FOR POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH HORMONE RECEPTOR POSITIVE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005573-21	Population
382	2014-002839-33	Pharming Group NV. 2015 Jul 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Period Crossover Study to Evaluate the efficacy and safety of Pharming Group NV's... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002839-33	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Efficacy and Safety of Recombinant Human C1 Inhibitor in the Prophylaxis of Angioedema ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002839-33	
383	2005-000206-31	Pharming Technologies B.V.. 2004 Jun 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, placebo-controlled, double-blind Phase III study of the efficacy and safety of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of acute attacks in patients with hereditary angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000206-31	Population
384	2004-004282-15	Pharming Technologies B.V.. 2005 Jun 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, placebo-controlled, double-blind Phase III study of the efficacy and safety of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of acute attacks in patients with hereditary angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004282-15	Population
385	2009-010736-18	Pharming Technologies B.V.. 2009 Mai 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label exploratory Phase II study of the safety and prophylactic effect of a weekly 50 U/kg rC1INH treatment in asymptomatic patients with hereditary C1INH deficiency (HAE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010736-18	Intervention
386	2011-000049-19	Pharming Technologies B.V.. 2011 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIIb randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension evaluating the efficacy, safety and immunogenicity of recombinant human C1 inhibitor for the treatment o... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000049-19	Population
387	2011-000987-92	Pharming Technologies B.V.. 2011 Sep 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, phase II, single arm study to evaluate the safety, immunogenicity, pharmacokinetics and efficacy of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of acute attacks in pediatric patien... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000987-92	Intervention
388	2018-002904-14	Pharming Technologies B.V.. 2019 Jun 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, Open Label, Proof of Concept Study to investigate Tolerability and Safety of Treatment with Recombinant Human C1 Inhibitor in Patients with Preeclampsia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002904-14	Population
389	2020-003445-11	Pharvaris Netherlands BV. 2021 Jan 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, double-blind, placebo-controlled, Randomized, cross-over, dose-ranging study of oral PHA-022121 for Acute treatment of angioedema attacks in Patients with hereditary angioedema due to C...	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003445-11	
390	2017-003933-27	Polyphor Ltd.. 2018 Jan 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, open-label, randomized, active-controlled, parallel group, pivotal study to investigate the efficacy, safety and tolerability, and pharmacokinetics of murepavadin combined with one a... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003933-27	Population
391	2011-002222-46	Radboud University Nijmegen Medical Centre. 2013 Sep 4. ClinicalTrialsRegister.eu: In vivo effects of C1-esterase inhibitor on innate immune response during endotoxemia in human - VECTOR-II study A randomized controlled pilot study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002222-46	Population
392	2019-003721-25	Region J�sterg �tland. 2020 Feb 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized prospective phase II clinical trial investigating pharmacokinetics and safety aspects of higher doses of rifampicin and pyrazinamide in an shortened tuberculosis treatment compared to st... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003721-25	Population
393	2017-000076-28	Roche Farma S.A (Soc.Unipersonal) que realiza el ensayo. 2017 Aug 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II/III MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TARGETED THERAPIES AS TREATMENTS FOR PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC) HARBORIN... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000076-28	Population
394	2018-002093-42	Shire (Shire is now part of Takeda). 2020 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: SPRING STUDY: An Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002093-42	Population
395	2011-003825-81	Shire Orphan Therapies I. 2012 Feb 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Non-Randomized Study to Assess the Pharmacokinetics, Tolerability, and Safety of a Single Subcutaneous Administration of Icatibant in Children and Adolescents with Heredi... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003825-81	Intervention
396	2015-000726-11	Shire ViroPharma I. 2016 Mai 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized double-blind placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Cimryze™ (C1 esterase inhibitor [human]) for the treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney t... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000726-11	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000726-11	
397	2015-002478-19	Shire ViroPharma I. 2016 Jun 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Two-period, Three-sequence, Partial Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of 2000 IU of C1 Este... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002478-19	Intervention
398	2013-002453-29	Shire ViroPharma Incorporated. 2014 Mrz 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, SINGLE-BLIND, DOSE-RANGING, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF CINRYZE™ (C1 ESTERASE INHIBITOR [HUMAN]) FOR THE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002453-29	Population
399	2019-004823-20	Takeda Development Center Americas (TDCA). 2021 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema with Normal C1-Inhibitor (C1-INH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004823-20	Intervention
400	2017-001770-42	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. 2018 Okt 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter phase II non-randomised trial assessing the efficacy of Domatinostat plus avelumab in patients with previously treated advanced mismatch repair proficient oesophagogastric and colore... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001770-42	Population
401	2012-002094-58	Unidad de Investigaci n en Tuberculosis de Barcelona (UITB). 2012 Okt 26. ClinicalTrialsRegister.eu: An evaluation of adherence to LTBI treatment with 12 doses of once weekly rifapentine and isoniazid given as self-administered versus directly-observed therapy: iAdhere. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002094-58	Population
402	2016-005083-34	University Medical Center Utrecht. 2017 Aug 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Conestat alfa as prophylactic treatment for idiopathic non-histaminergic acquired angioedema. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005083-34	Population
403	2010-024327-24	University Medical Centre Utrecht. 2011 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of C1-esterase inhibitor on systemic inflammation in trauma patients with a femur fracture. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024327-24	Population
404	2020-001739-28	UZLeuven. 2020 Mai 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, open-label, adaptive, proof-of-concept clinical	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		trial of modulation of host thromboinflammatory response in patients with COVID-19. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001739-28	
405	2011-000369-11	ViroPharma Incorporated. 2011 Jul 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, single-dose study to evaluate the response and pharmacokinetics/pharmacodynamics of different doses of Cinryze _T « [C1 Inhibitor (human)] for treatment of acute angioedema attacks in child... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000369-11	Population
406	2012-000083-24	ViroPharma Incorporated. 2012 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, DOSERANGING, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF CINRYZE _T « (C1 ESTERASE INHIBITOR [HUMAN]) WITH RE... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000083-24	Intervention
407	2012-000441-12	ViroPharma Incorporated. 2012 Sep 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the safety and effect of Cinryze (C1 Esterase Inhibitor (Human)) for the treatment of acute antibody-mediated rejection in rec... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000441-12	Population
408	2004-001186-17	ZLB Behring GmbH. 2005 Sep 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Human pasteurized C1 esterase inhibitor concentrate (CE1145) in subjects with congenital C1-INH deficiency and acute abdominal or facial HAE attacks. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001186-17	Population
409	2005-003139-38	ZLB Behring GmbH. 2015 Feb 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label extension study of CE1145 (Human pasteurized C1 esterase inhibitor concentrate) in subjects with congenital C1-INH deficiency and acute HAE attacks. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003139-38	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
410	NCT03266991	Aarhus University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Treatment of Latent Tuberculosis in Socially Marginalised Citizens. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03266991	Population
411	NCT01020292	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Trial of the Protease Inhibitor Nelfina vir and Concurrent Radiation and Temozolomide in Patients With WHO Grade IV Glioma.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01020292	
412	NCT00915694	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Nelfinavir Mesylate, Radiation Therapy, and Temozolomide in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00915694	Population
413	EUCTR2012-003710-13-NL	Academic Medical Center. 2013 Aug 19. WHO ICTRP: C1-inhibitor improves efficacy of red blood cell transfusion in patients suffering from autoimmune hemolytic anemia – an open-labeled pilot trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003710-13-NL	Population
414	NL8164	Academic Medical Center (. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: C1-inhibitor improves recovery of red blood cell transfusion in patients suffering from autoimmune hemolytic anemia – an open-labeled pilot trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8164	Population
415	EUCTR2014-005611-16-NL	Academic Medical Center UoA. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: Effect of Intravenous Administration of C1-inhibitor on Inflammation and Coagulation after Bronchial Instillation of House Dust Mite Allergen and Lipopolysaccharide in Allergic Asthma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005611-16-NL	Population
416	NCT01589497	AIDS Clinical Trials Group. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Essentiality of INH in TB Therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01589497	Population
417	NCT01936831	AIDS Clinical Trials Group. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: High-Dose Isoniazid Among Adult Patients With Different Genetic Variants of INH-Resistant Tuberculosis (TB). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01936831	Population
418	NCT00698334	All India Institute of Medical Sciences ND. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Efficacy of Thrice Weekly Directly Observed Treatment, Short-course (DOTS) in HIV-associated Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00698334	Population
419	EUCTR2016-001463-36-HU	Alnylam Pharmaceuticals I. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: A Study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients with inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001463-36-HU	Population
420	NCT01581177	Amphastar Pharmaceuticals I. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Albuterol DPI (A006) Clinical Study-B2: Efficacy, Dose-Ranging and Initial Safety Evaluation.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01581177	
421	NCT01087190	Asan Medical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Isoniazid (INH) Treatment Based on ELISPOT Assay. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01087190	Population
422	KCT0000610	Asan Medical Center. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Discontinuation of ethambutol in pulmonary tuberculosis based on results of the MTBDRplus assay. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000610	Population
423	NCT04500002	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Isonicotinic Acid Hydrazide (INH) Pretreatment With Misoprostol Versus Misoprostol Alone in Missed Abortion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500002	Population
424	NCT04499976	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Isonicotinic Acid Hydrazide Pretreatment With Misoprostol Induction of Abortion in First-trimester Missed Miscarriage. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04499976	Population
425	NCT04500470	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ketoprofen With or Without Vaginal Isonicotinic Acid Hydrazide Prior to Hysterosalpingography. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500470	Population
426	NCT04500496	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vaginal Dinoprostone Versus Isonicotinic Acid Hydrazide Prior to Diagnostic Office Hysteroscopy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500496	Population
427	NCT04499989	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vaginal Isonicotinic Acid Hydrazide (INH) Administration Prior to T380A Intrauterine Device Insertion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04499989	Population
428	NCT04500028	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vaginal Isonicotinic Acid Hydrazide Administration Prior to Insertion Levonorgestrel-releasing Intrauterine System. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500028	Population
429	NCT04500015	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vaginal Isonicotinic Acid Hydrazide Administration Prior to Intrauterine Device Insertion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500015	Population
430	NCT04500522	Aswan University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vaginal Isonicotinic Acid Hydrazide Prior to Diagnostic Office Hysteroscopy in Primarily Infertile Patients.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04500522	
431	NCT04051710	Aurobindo Pharma Ltd. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Clinical Pharmacodynamic Bioequivalence Study of Beclomethasone Dipropionate 40 mcg INH. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04051710	Population
432	CTRI/2019/02/017719	Aurobindo Pharma Research Center. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of Beclomethasone Dipropionate Metered Dose Inhaler in patients with Asthma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/02/017719	Population
433	EUCTR2010-019670-32-IT	AZIENDA OSPEDALIERA LS. 2014 Feb 3. WHO ICTRP: Pharmacokinetics and Safety of Human Pasteurised C1-Inhibitor Concentrate (Berinert/CE1145) in Subjects with Congenital C1-INH Deficiency. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019670-32-IT	Intervention
434	EUCTR2015-005535-40-CZ	Baxter Healthcare Corporation. 2018 Sep 24. WHO ICTRP: not applicable. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005535-40-CZ	Population
435	EUCTR2015-005535-40-DE	Baxter Healthcare Corporation. 2018 Okt 15. WHO ICTRP: not applicable. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005535-40-DE	Population
436	EUCTR2010-018480-42-DE	Baxter IG. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A RANDOMIZED, CONTROLLED, MULTICENTER PHASE 2 STUDY TO EVALUATE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018480-42-DE	Population
437	NCT01760343	Behring CSL. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Two Formulations of C1-esterase Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01760343	Population
438	NCT01108848	Behring CSL. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Patient Registry Study of Berinert TM in Normal Clinical Practice. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01108848	keine Ergebnisse
439	NCT00292981	Behring CSL. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: C1 Esterase Inhibitor in Hereditary Angioedema (HAE)(Extension Study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00292981	Population
440	NCT01912456	Behring CSL. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema.	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01912456	
441	NCT03221842	Behring CSL. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Human Plasma-derived C1-esterase Inhibitor as a add-on to Standard of Care for the Treatment of Refractory Antibody Mediated Rejection (AMR) in Adult Renal Transplant Recipients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03221842	Population
442	NCT01576523	Behring CSL. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Clinical Pharmacology and Safety of C1-esterase Inhibitor Administered by the Subcutaneous Route. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01576523	Intervention
443	NCT04156568	Beijing CH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Multicentre, Cohort Study of Screening and Preventive Intervention for Latent Tuberculosis Infection in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04156568	Population
444	ISRCTN87180032	Bern University. 2018 Sep 24. WHO ICTRP: Prevention of ischemia/reperfusion injury by C1 esterase inhibitor (C1 INH): Assessment of reperfusion injury in total knee arthroplasty. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN87180032	Population
445	EUCTR2017-003539-12-ES	Bioverativ USA Inc.. 2018 Feb 12. WHO ICTRP: A study to determine the safety and effectiveness of study drug BIVV009 in patients with Primary Agglutinin Disease without recent history of blood transfusions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003539-12-ES	Population
446	EUCTR2017-003538-10-AT	Bioverativ USA Inc.. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: Open-Label with BIVV009 in patients with Cold Agglutinin Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003538-10-AT	Population
447	EUCTR2009-012069-70-DK	Bispebjerg Hospital Ra ARU. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Blood- and urinary concentrations of inhaled salmeterol in asthmatic subjects and elite athletes with asthma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012069-70-DK	Population
448	NCT00900783	Bristol-Myers S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study of FV-100 Versus Valacyclovir in Patients With Herpes Zoster. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00900783	Population
449	NCT01159808	Bristol-Myers S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Single Ascending Oral Doses of INX-08189 in Healthy Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01159808	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
450	NCT00198289	Bristol-Myers S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Aurexis TM in Cystic Fibrosis Subjects Chronically Colonized With Staphylococcus Aureus in Their Lungs. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00198289	Population
451	NCT01425970	Bristol-Myers S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Chronically-infected HCV Genotype 2 and 3 Treatment-naive Subjects: Part A: Safety and Efficacy of INX-08189 With Peg IFN Alfa-2a and Ribavirin. Part B: INX-08189 in Interferon Free Treatment With Daclatasvir and/or Ribavirin. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01425970	Population
452	NCT00198302	Bristol-Myers S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Clinical Trial Comparing Safety and Pharmacokinetics of Standard Antibiotic Therapy, Plus Aurexis TM or Placebo, for Treatment of Staphylococcus Aureus Bacteremia (SAB). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00198302	Population
453	NCT01471704	Bristol-Myers S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between INX-08189 and Verapamil HCL ER in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01471704	Population
454	NCT01250366	Bristol-Myers S. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of the Safety & PK of INX-08189 in Chronically-infected HCV, Treatment-naive Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01250366	Population
455	NCT01445795	Bristol-Myers S. 2016 Jul 4. WHO ICTRP: Safety Study of INX-08189, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic With Ribavirin and Food Effect Study, in Chronically-infected Genotype 1 Hepatitis C Virus, Treatment-naive Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01445795	Population
456	ISRCTN53253537	Canadian Institutes of Health Research (Canada). 2020 Aug 24. WHO ICTRP: Study to compare two methods of treatment to prevent active tuberculosis (TB) in children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN53253537	Population
457	NCT02134314	Cedars-Sinai Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: C1INH Inhibitor Preoperative and Post Kidney Transplant to Prevent DGF & IRI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02134314	Population
458	NCT04696146	Cedars-Sinai Medical Center. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Berinert (C1INH) vs Placebo for DGF/IRI. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04696146	Population
459	NCT01582711	Centers for Disease Control and Prevention. 2015 Aug 10. WHO ICTRP: Study 33: Adherence to Latent Tuberculosis	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Infection Treatment 3HP SAT Versus 3HP DOT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582711	
460	NCT00023452	Centers for Disease Control and Prevention. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Three Months of Weekly Rifapentine and Isoniazid for M. Tuberculosis Infection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00023452	Population
461	NCT03029728	Centogene AR. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Biomarker for Hereditary AngioEdema Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03029728	Endpunkte
462	EUCTR2018-004136-30-DE	Charit [®] - Univ. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Lanadelumab tested in patients suffering from hereditary angioedema with normal C1-Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004136-30-DE	Intervention
463	EUCTR2006-002489-20-GB	Chiesi FS. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A 48-WEEK, DOUBLE BLIND, DOUBLE DUMMY, RANDOMISED, MULTINATIONAL, MULTICENTRE, 3-ARM PARALLEL GROUP CLINICAL STUDY OF ÕËFIXED COMBINATIONÛÛ BECLOMETHASONE DIPROPIONATE PLUS FORMOTEROL FUMARATE ADMINISTERED VIA pMDI WITH HFA-134a PROPELLANT (CHF 1535) VERSUS ÕËFIXED COMBINATIONÛÛ BUDESONIDE PLUS FORMOTEROL DPI (SYMBICORT [™] TURBOHALER [™] , ASTRAZENECA) VERSUS FORMOTEROL DPI (OXIS [™] TURBOHALER [™] , ASTRAZENECA) IN PATIENTS WITH STABLE SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-002489-20-GB	Population
464	ISRCTN81772352	Chuangxinhui Biotech Venture Capital Co. LC. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Multicentre clinical study of the efficacy and safety of INhaled INSulin aerosol in the treatment of type 2 diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN81772352	Population
465	EUCTR2007-003006-98-ES	Cirug [™] ja General II.Hospital General Universitario ÕËGregorio Mara [™] [™] [™] nÛÛ. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: ESTUDIO FASE IV, UNICENTRICO, ALEATORIZADO, SIMPLE CIEGO, CONTROLADO, COMPARATIVO DE DOS GRUPOS PARALELOS PARA EVALUAR LA EFICACIA DE TISSUCOL DUO (ADHESIVO BIOLÓGICO A BASE DE FIBRINA) EN LA PREVENCIÓN DE FUGAS POR DEFECTOS DE CICATRIZACIÓN EN ANASTOMOSIS DEL TUBO DIGESTIVO DE ALTO RIESGO. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003006-98-ES	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
466	EUCTR2017-000348-17-GB	CSL Behring LLC. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000348-17-GB	Population
467	EUCTR2017-000348-17-BE	CSL Behring LLC. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Efficacy and safety of human plasma-derived C1-esterase inhibitor as add-on to standard of care for the treatment of refractory antibody mediated rejection (AMR) in adult renal transplant recipients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000348-17-BE	Population
468	EUCTR2010-024242-30-PL	CSL BG. 2014 Dez 8. WHO ICTRP: Clinical study where patients with hereditary angioedema (rapid swelling caused by an inherited condition) will be treated with a marketed drug called Berinert [®] to assess formation of inhibitory antibodies (proteins that may decrease the responsiveness to Berinert [®] and lead to requirement of higher doses of Berinert [®]). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024242-30-PL	Population
469	NCT02716610	Dance Biopharm Inc.. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Dose-Response and Variability of Inhaled Insulin in Type 2 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716610	Population
470	NCT02713841	Dance Biopharm Inc.. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Pharmacologic Response and Safety of Inhaled Insulin in Type 1 Diabetes. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713841	Population
471	CTRI/2020/03/023916	DBT. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Childhood Tuberculosis and Malnutrition. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/023916	Population
472	CTRI/2016/05/006928	Department of Biotechnology. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Verapamil Dose finding Study in Adult Patients with Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/006928	Population
473	ChiCTR-INh-16008198	Department of Hematology CHTSMMU. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Clinical investigation on the efficacy and safety of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy (CAR-T) in relapsed and refractory multiply myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-INh-16008198	Population
474	JPRN-UMIN000012273	Department of Obstetrics and Gynecology Muh. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A multicenter clinical study to test the efficacy and safety of C1-inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012273	Population
475	CTRI/2019/05/019222	Department of Science and Technology. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A Comparative study of different treatment regimes	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		for brain tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019222	
476	ChiCTR2000036343	Department of tuberculosis SPHCC. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: A single-center, open-label, randomized controlled trial for mycobacterial phage cocktail strategy for the treatment of superficial lymph node tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036343	Population
477	EUCTR2016-003567-20-DK	Dept of Infectious Diseases AUH. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: A comparison of two different treatment regimens for latent tuberculosis in socially marginalised people. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003567-20-DK	Population
478	NCT03051698	der Poll Tv. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: C1-inhibitor in Allergic ASThma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03051698	Population
479	EUCTR2019-001703-20-GB	Dyax Corporation. 2020 Sep 15. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-GB	Intervention
480	EUCTR2019-001703-20-PL	Dyax Corporation. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-PL	Intervention
481	EUCTR2019-001703-20-HU	Dyax Corporation. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-HU	Intervention
482	EUCTR2019-001703-20-DE	Dyax Corporation. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001703-20-DE	Intervention
483	PER-047-14	El Instituto Nacional de Alergia. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: A5290 RIFAMPIN-BASED TB TREATMENT VS. RIFABUTIN-BASED TB TREATMENT IN HIV. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-047-14	Population
484	EUCTR2008-000654-12-DE	Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Univ. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: PHARMACOKINETIC BERINERT P STUDY OF SUBCUTANEOUS VERSUS INTRAVENOUS ADMINISTRATION IN SUBJECTS WITH MODERATE HEREDITARY ANGIOEDEMA - THE PASSION STUDY - PASSION STUDY.	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000654-12-DE	
485	RBR-5s2mqg	Faculdade de Ciências Médicas da Univ. 2021 Jan 26. WHO ICTRP: The effect of an inhibitor of pulmonary inflammation in patients with Covid-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-5s2mqg	Population
486	CTRI/2019/07/020139	Foundation for Innovative New Diagnostics India. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Gene Xpert XDR-TB Kit Evaluation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020139	Population
487	NCT03728725	Foundation for Innovative New Diagnostics S. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Xpert MTB/XDR Clinical Evaluation Trial http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03728725	Population
488	EUCTR2004-002079-18-CZ	Fujisawa G. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A MULTICENTRE, RANDOMISED, DOUBLE BLIND, DOUBLE- http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002079-18-CZ	Population
489	EUCTR2004-002078-45-CZ	Fujisawa G. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF TACROLIMUS MDI AS ADD-ON THERAPY TO ICS AND LABA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002078-45-CZ	Population
490	NCT02983994	Fundação em Pesquisa Pública AP. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Errors in the Use of Turbuhaler and Spiromax Devices With Asthma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983994	Population
491	NCT00406965	Genentech I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of HAE1 in Subjects With Moderate to Severe Allergic Asthma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00406965	Population
492	EUCTR2016-001463-36-GB	Genzyme Corporation. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: A Study of Fitusiran in Hemophilia A and B Patients with Inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001463-36-GB	Population
493	EUCTR2016-001463-36-BG	Genzyme Corporation. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A Study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients with inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001463-36-BG	Population
494	EUCTR2016-001463-36-PT	Genzyme Corporation. 2020 Mai 4. WHO ICTRP: A Study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients with inhibitors.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001463-36-PT	
495	TCTR20140901001	government. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Use of brain perfusion SPECT to determine responder to choline esterase inhibitor to reduce national therapeutic cost. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20140901001	Population
496	EUCTR2008-007053-13-DE	Grachtenhaus-Apotheke IKS. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III zur Bestimmung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von intravesikal verabreichter Oxybutynin-Lösung bei Kindern/Jugendlichen mit neurogen bedingter Detrusorhyperaktivität. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-007053-13-DE	Population
497	EUCTR2009-011843-38-DE	Grachtenhaus-Apotheke IKS. 2012 Aug 7. WHO ICTRP: Documentation of the efficacy and tolerability of oxybutynin solution applied directly into the bladder in adult patients with incontinence. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011843-38-DE	Population
498	EUCTR2020-002225-29-FR	Groupement de Coopératation Sanitaire Ramsay GÉNÉRALE de Santé pour l'Enseignement et la Recherche. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: Evaluation of the effects of bradykinin antagonists on pulmonary manifestations of COVID-19 infections. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002225-29-FR	Population
499	NCT03828279	HAE Global Registry Foundation. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Global Registry to Gather Data on Natural History of Patients With Hereditary Angioedema Type I and II. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03828279	Intervention
500	NCT02430259	Huashan H. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy of Weekly Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02430259	Population
501	NCT04705831	IMMUNOE Research Center. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Benefit of RUCONEST in Improving Neurological Symptoms in Post COVID-19 Infection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04705831	Population
502	NCT03576469	IMMUNOE Research Center. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Benefit of RUCONEST in Subjects Who Experience ADRs Related to IVIG Infusions. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576469	Population
503	CTRI/2019/04/018577	Indian Council of Medical Research. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Synergistically acting Rifampicin and Faropenem in Tuberculosis.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018577	
504	CTRI/2013/03/003481	Indian Council of Medical Research. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: To assess the Efficacy, Safety and Tolerability of 4-month regimen containing Ofloxacin compared to the. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/03/003481	Population
505	DRKS00021579	Institut für Rechtsmedizin Bonn LB. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Influence of the esterase inhibitor sodium fluoride on whole blood or serum concentrations of common psychotropic drugs and substitution therapeutics. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00021579	Population
506	PER-103-11	INSTITUTO NACIONAL DE ALER. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: PHASE III CLINICAL TRIAL OF ULTRA-SHORT-COURSE RIFAPENTINE/ISONIAZID FOR THE PREVENTION OF ACTIVE TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED INDIVIDUALS WITH LATENT TUBERCULOSIS INFECTION. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-103-11	Population
507	PER-081-12	INSTITUTO NACIONAL DE ALER. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: TRIPLE BLIND, RANDOMIZED, DOSE-RANGING TRIAL OF HIGH-DOSE RIFAMPIN IN PATIENTS WITH NEW, SMEAR-POSITIVE TB (HIGH DOSE RIFAMPIN OF HIRIF STUDY). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-081-12	Population
508	PER-016-09	Institutos Nacionales de Salud (NIH) seidIEUdA. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: STUDY OF EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF ISONIAZIDE / RIFAPENTIN ONCE A WEEK FOR THREE MONTHS VERSUS ISONIAZIDE DAILY FOR NINE MONTHS FOR THE TREATMENT OF A LATENT INFECTION WITH TUBERCULOSIS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-016-09	Population
509	NCT00080119	International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daily Isoniazid to Prevent Tuberculosis in Infants Born to Mothers With HIV. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00080119	Population
510	IRCT2015112421506N3	Iran University of Medical Sciences. 2018 Feb 22. WHO ICTRP: INH plus misoprostol vs. misoprostol alone for early medical abortion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2015112421506N3	Population
511	EUCTR2009-010982-22-IT	ITALFARMACO. 2013 Jan 7. WHO ICTRP: Phase II study of the histone-deacetylase inhibitor GIVINOSTAT (ITF2357) in combination with hydroxyurea in patients with JAK2V617F positive Polycythemia Vera non-responder to hydroxyurea monotherapy - GIVINOSTAT + Hydroxyurea in	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Polycythemia Vera. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010982-22-IT	
512	EUCTR2008-000071-25-DE	Jerini AG. 2013 Mai 6. WHO ICTRP: Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety, Local Tolerability, Convenience, and Efficacy of a Self-Administered Subcutaneous Formulation of Icatibant for the Treatment of Acute Attacks of Hereditary Angioedema - EASSI - Evaluation of the Safety of Self-administration with Icatibant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000071-25-DE	Population
513	NCT00748202	Johann Wolfgang Goethe University Hospitals. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Berinert P Study of Subcutaneous Versus Intravenous Administration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00748202	Intervention
514	NCT00107887	Johns Hopkins University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: TB (Tuberculosis) Preventive Therapy for HIV Patients With Access to HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00107887	Population
515	NCT04703075	Johns Hopkins University. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Treatment Success and Safety of 4 Weeks of Daily Rifapentine and Isoniazid (1HP) vs. 12 Weeks of Weekly Rifapentine and Isoniazid (3HP) for Prevention of Tuberculosis in HIV-uninfected Individuals (1v3HP for TPT in HIV-uninfected Individuals). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04703075	Population
516	NCT02958709	Johns Hopkins University. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Optimizing Treatment to Improve TBM Outcomes in Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02958709	Population
517	NCT03177005	Joshua S.Jacobs M. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Expanded Access for Hereditary Angioedema (HAE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03177005	keine Ergebnisse
518	TCTR20190128002	Khon KH. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Efficacy of N-acetylcysteine for sputum smear conversion in pulmonary tuberculosis; multicenter open-label pragmatic randomized controlled trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=TCTR20190128002	Population
519	NCT01032499	Laboratorios Goulart SA. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Open and Comparative Study to Measure Tolerability and Efficacy of Taro Elixir. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01032499	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
520	EUCTR2020-000140-58-NL	Leiden University Medical Center. 2020 Nov 16. WHO ICTRP: Cinryze for the acute management of severe traumatic brain injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000140-58-NL	Population
521	NCT04489160	Leiden University Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Complement Inhibition: Attacking the Overshooting Inflammation @fter Traumatic Brain Injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04489160	Population
522	NL8387	Leiden University Medical Center. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Complement Inhibition: Attacking the Overshooting Inflammation @fter Traumatic Brain Injury. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL8387	Population
523	NCT03590912	Lumbini MC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Cost Analysis of Steroids in Treatment of Otitis Media With Effusion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590912	Population
524	NCT00170209	McGill University. 2018 Jan 8. WHO ICTRP: Rifampin Versus Isoniazid for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children (P4v9). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00170209	Population
525	EUCTR2012-001670-28-DE	Medizinische Fakultät der Technischen Univ. 2018 Okt 15. WHO ICTRP: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE) Induced Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001670-28-DE	Population
526	NCT01615874	Merck S;Dohme Corp.. 2015 Okt 6. WHO ICTRP: Study of the Effect of Mometasone Furoate/Fomoterol (MF/F), Montelukast and Beclomethasone Dipropionate (BDP) on Plasma Cortisol Levels of Children 5-11 Years Old With Persistent Asthma (P05574). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01615874	Population
527	NCT01759602	Michael L. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: C1-esterase Inhibitor (Cinryze) for Acute Treatment of Neuromyelitis Optica Exacerbation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01759602	Population
528	JPRN-UMIN000012243	National Center for Global Health and Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Safety and efficacy of extended pyrazinamide (PZA) administration for prolonged smear positive pulmonary tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012243	Population
529	NCT01119521	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Study of Pre-clearance of Latent Tuberculosis Infection And BCG Revaccination.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0119521	
530	NCT01404312	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Brief Rifapentine-Isoniazid Evaluation for TB Prevention (BRIEF TB). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01404312	Population
531	NCT04311502	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Clofazimine- and Rifapentine-Containing Treatment Shortening Regimens in Drug-Susceptible Tuberculosis: The CLO-FAST Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04311502	Population
532	NCT04272242	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Drug-Drug Interactions Between Rifapentine and Dolutegravir in HIV/LTBI Co-Infected Individuals. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04272242	Population
533	NCT00396084	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Early Bactericidal Activity of Linezolid, Gatifloxacin, Levofloxacin, Isoniazid (INH) and Moxifloxacin in HIV Negative Adults With Initial Episodes of Sputum Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00396084	Population
534	NCT02651259	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluating PK, Tolerability, and Safety of Rifapentine and Isoniazid in Pregnant and Postpartum Women. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02651259	Population
535	NCT01494038	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Evaluating the Safety of Immediate Versus Deferred Isoniazid Preventive Therapy Among HIV-Infected Pregnant Women. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01494038	Population
536	NCT00042289	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Study of Antiretroviral Drugs and Related Drugs During and After Pregnancy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00042289	Population
537	NCT03568383	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568383	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
538	NCT02771249	National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Impact of Once-Weekly Rifapentine and Isoniazid on the Steady State Pharmacokinetics of Dolutegravir and Darunavir Boosted With Cobicistat in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771249	Population
539	NCT02076685	National Taiwan University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: NAT2 Genotyping in Re-challenge Protocol of INH Titration in Patients With Anti-TB Medications-induced Hepatitis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02076685	Population
540	NCT00728546	National Taiwan University Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: NAT2 in Re-challenge of INH in Patients With Hepatitis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00728546	Population
541	CTRI/2020/03/024046	NIAID National Institute of Child Health and Human Development. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: This is a study to compare the efficacy and safety of the drug Delamanid (DLM) versus Isoniazid (INH) for preventing Tuberculosis in Household contacts (HHCs) of adults with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). An HHC are persons who lives in the same house as the MDR-TB patient. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/03/024046	Population
542	CTRI/2019/07/020048	NIH DAID. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Protecting Households On Exposure to Newly Diagnosed Index Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients (PHOENIX MDR-TB). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/07/020048	Population
543	NCT04600167	Nyanda EN. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Preventive Treatment Of Latent Tuberculosis Infection In People With Diabetes Mellitus. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04600167	Population
544	NCT02936479	NYU LH. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: C1-Inhibitor (INH) for Refractory Antibody Mediated Renal Allograft Rejection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02936479	Population
545	JPRN-UMIN000015686	Obstetrics and Gynecology HUSoM. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A clinical multicenter study on efficacy and safety of C1-inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015686	Population
546	ISRCTN36746902	Octapharma A. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Pharmacokinetics and safety of IV Injection of OCTA-C1-	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		INH in hereditary angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN36746902	
547	EUCTR2019-001693-28-DE	Octapharma PP. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: Single-arm pharmacokinetic phase 2a study of a single dose intravenous human plasma-derived C1-INH involving 20 HAE type I or type II patients, aged 18 years or older. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001693-28-DE	Intervention
548	NCT02308098	Orion Corporation. 2015 Aug 3. WHO ICTRP: To Confirm Equivalent Bronchodilator Efficacy of the Test Product Compared to the Reference Product. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02308098	Population
549	ChiCTR1800018242	Peking Union Medical College Hospital CAoMSaPUMC. 2018 Sep 10. WHO ICTRP: Nine Month Isoniazid versus Three Month Isoniazid plus Rifapentine for Treatment of Tuberculosis Infection in Rheumatic Patients: A Randomized Controlled Trial http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018242	Population
550	NCT01151735	Penn State University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: C1-INH Compared to Placebo at the Time of Prodromal Symptoms for Hereditary Angioedema (HAE) Exacerbation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01151735	Intervention
551	NCT00372996	Pfizer. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Study Of CP-751,871 In Combination With Exemestane In Postmenopausal Women With Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00372996	Population
552	EUCTR2004-004282-15-IT	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A randomized, placebo-controlled, double-blind Phase III study of the efficacy and safety of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of acute attacks in patients with hereditary angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-004282-15-IT	Population
553	EUCTR2005-000206-31-IT	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: A randomized, placebo-controlled, double-blind Phase III study of the efficacy and safety of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of acute attacks in patients with hereditary angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000206-31-IT	Population
554	EUCTR2009-010736-18-HU	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: An open-label exploratory Phase II study of the safety and prophylactic effect of a weekly 50 U/kg rC1INH treatment in asymptomatic patients with hereditary C1INH deficiency (HAE) - OPERA.	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010736-18-HU	
555	NCT00261053	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00261053	Population
556	NCT00262288	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262288	Population
557	NCT01035593	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Early Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01035593	Population
558	NCT01188564	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Efficacy, Safety and Immunogenicity Study of Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute HAE Attacks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01188564	Population
559	NCT00225147	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00225147	Population
560	NCT00262301	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00262301	Population
561	NCT02247739	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Phase 2 HAE Prophylaxis Study With Recombinant Human C1 Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02247739	Intervention
562	EUCTR2018-002904-14-NL	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A study to investigate the tolerance and safety of treatment in patients with preeclampsia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002904-14-NL	Population
563	NCT00851409	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of the Safety and Immunogenicity of Repeated rhC1INH Administration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00851409	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
564	NCT01397864	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: C1 Inhibitor Registry in the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01397864	Endpunkte
565	NCT03697187	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Patient Registry to Evaluate the Real-world Safety of Ruconest TM . http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03697187	Intervention
566	NCT01359969	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety of Ruconest in 2-13 Year Old Hereditary Angioedema (HAE) Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01359969	Intervention
567	NCT04530136	PHARMING TECHNOLOGIES BV. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Prevention of Severe SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients With COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04530136	Population
568	NTR3477	Pharming Technologies BV (Performer: University Medical Center Utrecht). 2021 Feb 16. WHO ICTRP: A clinical trial to test if Ruconest causes immunological reactions in healthy volunteers who are allergic to cow's milk and/or rabbit. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3477	Population
569	NCT04618211	Pharvaris Netherlands BV. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Dose-ranging Study of Oral PHA-022121 for Acute Treatment of Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04618211	Population
570	CTRI/2019/04/018855	Polyphor Ltd. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A study to investigate whether it is safe and effective to use the new drug murepavadin in patients with pneumonia due to Pseudomonas bacteria. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/04/018855	Population
571	EUCTR2017-003933-27-HU	Polyphor Ltd.. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A study to investigate the efficacy, safety tolerability, and pharmacokinetics of treatment with the drug murepavadin combined with one anti-pseudomonal antibiotic versus two anti-pseudomonal antibiotics in adult subjects with ventilator-associated bacterial pneumonia (type of lung infection that occurs in people who are on mechanical ventilation breathing machines in hospitals) suspected or confirmed to be due to a bacteria called Pseudomonas aeruginosa. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003933-27-HU	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
572	RBR-3jpsv2	Programa Nacional de Controle da Tuberculose CGPNCT/DEVIT Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde. 2021 Jan 26. WHO ICTRP: Evaluation of a new rapid diagnostic test to identify patients with resistance for tuberculosis drugs in Brazil. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-3jpsv2	Population
573	NCT04606394	Pulmonary Research Institute of Southeast Michigan. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Peak Inspiratory Flow (PIF) in COPD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04606394	Population
574	NCT00785018	Radboud University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: In Vivo Effects of C1-esterase Inhibitor on the Innate Immune Response During Human Endotoxemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00785018	Population
575	NCT01766414	Radboud University. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: In Vivo Effects of C1-esterase Inhibitor on the Innate Immune Response During Human Endotoxemia - VECTOR II. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01766414	Population
576	EUCTR2009-012039-14-DK	Respiratory and Allergy Research Unit. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Blood- and urinary concentrations of inhaled formoterol in asthmatic subjects and elite athletes with asthma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012039-14-DK	Population
577	EUCTR2008-000670-20-DK	Respiratory and Allergy Research Unit. 2012 Apr 3. WHO ICTRP: Blood- and urinary concentrations of salbutamol in asthmatics and elite athletes with asthma; comparison between inhalation vs. oral administration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-000670-20-DK	Population
578	EUCTR2016-002128-10-NL	Roche Ltd FH. 2017 Okt 2. WHO ICTRP: A Study to Assess Safety, Effectiveness, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of RO7112689 in Healthy Volunteers and Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002128-10-NL	Population
579	EUCTR2007-002652-42-GB	Royal Brompton and Harefield NHS Trust. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: The use of clopidogrel and a protonin in off pump coronary artery bypass grafting. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002652-42-GB	Population
580	JPRN-jRCT2053190023	Saito T. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: Phase 1 study of KCMC-001 for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis resistant to chemotherapeutic agents INH and RFP. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2053190023	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
581	CTRI/2018/06/014682	Sanofi G. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A Phase 3 study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients with Hemophilia A or B, with Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/06/014682	Population
582	JPRN-JapicCTI-184189	Sanofi KK. 2020 Mai 18. WHO ICTRP: A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients With Inhibitors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184189	Population
583	NCT00125151	Sanquin. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: C1-Esteraseremmer-N for the Treatment of Hereditary (and Acquired) Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00125151	Intervention
584	NCT00125541	Sanquin. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: C1-Esteraseremmer-N for the Treatment of Hereditary (and Acquired) Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00125541	Intervention
585	NCT00119431	Sanquin. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Kinetics, Efficacy and Safety of C1-Esteraseremmer-N. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00119431	Intervention
586	PER-049-05	SCHERING PLOUGH RESEARCH INSTITUTE. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Evaluation of Two Doses of QVAR by Breath Operated and Metered Dose Inhalers in Asthmatic Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-049-05	Population
587	NCT03665402	Seoul National University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Pharmacogenomic Study for Isoniazid According to NAT2 Polymorphism Status. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03665402	Population
588	ChiCTR2000036253	Shanghai PH. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: Diagnostic value of novel biological markers for active pulmonary tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036253	Population
589	NCT01344148	Shanghai Public Health Clinical Center. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Acquired Immunodeficiency Syndrome(AIDS) and Tuberculosis(Tb) Co-infection Treatment Strategies Study of China. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01344148	Population
590	ChiCTR2000036828	Shanghai Public Health Clinical Center. 2020 Sep 21. WHO ICTRP: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of a short-course prevention regimen (3HP) for people at high risk of tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000036828	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
591	NCT00432510	Shire. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of C1 Esterase Inhibitor in Hereditary Angioedema Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00432510	Endpunkte
592	NCT01541423	Shire. 2016 Okt 31. WHO ICTRP: A European Post-Authorisation Observational Study Of Patients With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01541423	keine Ergebnisse
593	NCT00914966	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Effect of Escalating Doses of CINRYZE. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00914966	Intervention
594	NCT01095497	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous CINRYZE Administration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095497	Studiendauer
595	NCT01147302	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Pilot Study to Evaluate the Use of C1 Esterase Inhibitor (Human) in Patients With Acute Antibody-Mediated Rejection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01147302	Population
596	NCT00912093	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study of Icatibant in Patients With Acute Attacks of Hereditary Angioedema (FAST-3). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00912093	Population
597	NCT01426763	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Pharmacology of Subcutaneous Administration of CINRYZE With Recombinant Human Hyaluronidase. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01426763	Intervention
598	NCT01005888	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Prevention of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01005888	Studientyp
599	NCT00289211	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Treatment of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00289211	Population
600	NCT00438815	Shire. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Open-Label C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Treatment of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00438815	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
601	NCT02865720	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of C1 Inhibitor (Human) for the Prevention of Angioedema Attacks and Treatment of Breakthrough Attacks in Japanese Subjects With Hereditary Angioedema (HAE). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02865720	Studiendauer
602	NCT02547220	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cinryze™ for the Treatment of Acute Antibody-mediated Rejection in Participants With Kidney Transplant. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547220	Population
603	NCT01095510	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: CINRYZE for the Treatment of Hereditary Angioedema Attacks in Children Under the Age of 12. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01095510	Population
604	NCT04206605	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor (C1-INH). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04206605	Intervention
605	NCT02663687	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase 1 Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor in Healthy Adult Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02663687	Population
606	NCT02052141	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of CINRYZE for Prevention of Angioedema Attacks in Children Ages 6-11 With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02052141	Population
607	NCT02584959	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1 Esterase Inhibitor for the Prevention of Angioedema Attacks in Adolescents and Adults With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02584959	Intervention
608	NCT01756157	Shire. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Subcutaneous CINRYZE With Recombinant Human Hyaluronidase for Prevention of Angioedema Attacks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01756157	Intervention
609	NCT04444895	Shire. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: A Study of Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention of Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor.	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0444895	
610	EUCTR2015-002478-19-DE	Shire ViroPharma I. 2017 Nov 6. WHO ICTRP: Study to determine the efficacy and safety of C1 Esterase Inhibitor liquid for injection compared to placebo in the prevention of Angioedema attacks in adolescents and adults with hereditary angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002478-19-DE	Intervention
611	EUCTR2013-002453-29-GB	Shire ViroPharma Incorporated. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, SINGLE-BLIND, DOSE-RANGING, CROSSOVER STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF CINRYZE _T « (C1 ESTERASE INHIBITOR [HUMAN]) FOR THE PREVENTION OF ANGIOEDEMA ATTACKS IN CHILDREN 6 TO 11 YEARS OF AGE WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002453-29-GB	Population
612	NCT01134510	Stanley Jordan MD. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Safety & Tolerability of Berinert _T « (C1 Inhibitor) Therapy to Prevent Rejection. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134510	Population
613	NCT01843530	Technische Univ. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Randomized, Double-blind, Two Arms, Multicenter, Phase III Study of Berinert for Treatment of ACE Induced Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01843530	Population
614	NCT01942356	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Evaluation of Closed-loop TIVA Propofol, Sufentanil and Ketamine Guided by BIS Monitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942356	Population
615	NCT01694381	TSI LLC. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Research Into the Effect of a Clot-dissolving Agent and Its Inhibitor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01694381	Population
616	NCT00933790	Tuberculosis Research Centre. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Comparing Daily vs Intermittent Regimen of ATT in HIV With Pulmonary Tuberculosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00933790	Population
617	CTRI/2009/091/000476	Tuberculosis Research Centre. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: A clinical trial intended to compare the treatment effect of two antituberculosis regimens, daily and intermittent regimens in HIV patients with Pulmonary TB.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000476	
618	NCT01886443	Universitaire ZL. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Combined Drug Approach to Prevent Ischemia-reperfusion Injury During Transplantation of Livers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01886443	Population
619	NCT02251041	Universitaire ZL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Combined Drug Approach to Prevent Ischemia-reperfusion Injury During Transplantation of Livers (CAPITL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251041	Population
620	CTRI/2020/02/023317	university college londonUCL. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: SURE Short intensified treatment for children with tuberculous. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/02/023317	Population
621	NCT02869347	University Hospital BS. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor in the Prevention of Contrast-induced Nephropathy in High-risk Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02869347	Population
622	NCT04414631	University Hospital BS. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Conestat Alfa in the Prevention of Severe SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients With COVID-19. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04414631	Population
623	EUCTR2008-004113-96-BE	University Hospital Ghent. 2018 Jul 23. WHO ICTRP: DRainage versus sEAlant in prospective, Monocentric, double blinded randomized trial to evaluate the effect of fibrin glue in surgical repair of incisional hernias (DREAM-trial) - DREAM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004113-96-BE	Population
624	NCT02892682	University Hospital M. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Role of the Coagulation Pathways in Recurrent Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02892682	Endpunkte
625	EUCTR2016-005083-34-NL	University Medical Center Utrecht. 2017 Okt 2. WHO ICTRP: Conestat alfa as prophylactic treatment for idiopathic non-histaminergic acquired angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005083-34-NL	Population
626	EUCTR2010-024327-24-NL	University Medical Centre Utrecht. 2015 Feb 16. WHO ICTRP: Effect of C1-esterase inhibitor on systemic inflammation in trauma patients with a femur fracture. - CAESAR Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024327-24-NL	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
627	NCT00128206	University of California SF. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Treatment of Latent TB Infection for Jailed Persons. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00128206	Population
628	NCT00330304	University of Cape Town. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Isoniazid Prophylaxis With Concomitant Cotrimoxazole in HIV-infected Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00330304	Population
629	EUCTR2007-000224-41-DE	University of Cologne. 2012 Okt 9. WHO ICTRP: Isoniazid Dose Adjustment According to NAT2 Genotype (IDANAT2). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000224-41-DE	Population
630	ISRCTN23325295	University of Würzburg. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Disease manifestation and disease management in chronic heart failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN23325295	Population
631	NCT02435732	University of Wisconsin M. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: CINRYZE as a Donor Pre-treatment Strategy in Kidney Recipients of KDPI > 60%. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435732	Population
632	NCT03791476	University of Wisconsin M. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: RUCONEST [™] as a Therapeutic Strategy to Reduce the Incidence of Delayed Graft Function. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03791476	Population
633	NCT01275976	Utrecht UMC. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effect of C1-esterase Inhibitor on Systemic Inflammation in Trauma Patients With a Femur or Pelvic Fracture. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01275976	Population
634	DRKS00005838	ViroPharma. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Single-Blind, Dose-Ranging Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous Administration of CINRYZE [™] (C1 Esterase Inhibitor [Human]) for the Prevention of Angioedema Attacks in Children 6 to 11 Years of Age With Hereditary Angioedema. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005838	Population
635	EUCTR2012-000083-24-HU	ViroPharma Incorporated. 2013 Jun 24. WHO ICTRP: A Study of the Safety and Efficacy of Subcutaneous Administration of Cinryze with Recombinant Human Hyaluronidase for the Prevention of HAE Attacks. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000083-24-HU	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
636	NCT03886701	Walter KK. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Doravirine, Rifapentine and Isoniazid Interaction. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03886701	Population
637	EUCTR2004-001186-17-HU	ZLB BG. 2012 Mai 1. WHO ICTRP: Human pasteurized C1 esterase inhibitor concentrate (CE1145) in subjects with congenital C1-INH deficiency and acute abdominal or facial HAE attacks - C1-INH HAE study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001186-17-HU	Population
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>ClinicalTrials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU ClinicalTrials Register: Start Date</i> <i>International ClinicalTrialsRegistryPlatform WHO: Last refreshed on</i></p>			

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-163 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-163 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für HELP-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genau e Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von DX-2930 (Lanadelumab) zur Langzeitprophylaxe von akuten HAE-Attacken im Vergleich zu Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: randomisiert, kontrolliert Zuteilungsverhältnis der Intervention und Placebo: 2:1 Zuteilungsverhältnis innerhalb des Interventionsarms: 1:1:1</p> <p>Verblindung: doppelblind</p> <p>Studienhorizont: Behandlungszeitraum: 26 Wochen</p> <p>Design: vierarmig, parallel, placebokontrolliert</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 2.0, 21.04.2016</p> <ul style="list-style-type: none"> ein Ausschlusskriterium wurde hinzugefügt. Dieses schließt Teilnehmer aus, die an einer früheren Studie teilgenommen haben. Zudem wurde die Stratifizierung zwischen naiven und nicht naiven Teilnehmern aus dem Randomisierungsplan entfernt. da keine Daten zu Toxizität in Bezug auf embryonale und fötale Entwicklung bekannt sind, wurden die Einschlusskriterien für die Notwendigkeit einer Empfängnisverhütung angepasst. der sekundäre Endpunkt Zeit bis zur ersten Attacke wurde entfernt und als explorativer Endpunkt eingefügt. Weiterhin wurde der Endpunkt angepasst und lautet nun Zeitpunkt bis zur ersten Attacke nach Tag 14. der sekundäre Endpunkt Anzahl an HAE-Attacken mit hoher Morbidität wurde ebenfalls als ein explorativer Endpunkt aufgenommen. <p>Amendment 3.0, 09.01.2017</p> <ul style="list-style-type: none"> Angaben zur Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken von Tag 14 bis Tag 182 wurde als Wirksamkeitsendpunkt hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Frauen und Männer, die zum Zeitpunkt des Screenings, mindestens 12 Jahre alt sind.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • dokumentierte Diagnose von HAE-Typ I oder II beruhend auf allen folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - dokumentierter klinischer Verlauf der HAE-Erkrankung (subkutan oder mukosal wiederkehrende Schwellungen ohne Urtikaria). - diagnostische Testergebnisse während des Screenings, die eine HAE-Typ I oder II Erkrankung bestätigen. Dabei sollte die Menge an funktionalen C1-INH weniger als 40 % des normalen Levels betragen. Patienten mit 40 bis 50 % des normalen C1-INH-Levels können eingeschlossen werden, wenn zusätzlich das C4-Level erniedrigt ist. Patienten können an der Run-in Periode teilnehmen bevor die Testergebnisse vorliegen. Patienten können erneut getestet werden, wenn die Ergebnisse inkongruent mit dem klinischen Verlauf sind oder der Prüfarzt von einem verfälschten Ergebnis aufgrund einer kürzlichen Langzeitprophylaxe ausgeht. - eines der folgenden Kriterien muss zutreffen: Das Alter beim ersten Auftreten der Symptome muss unter 30 Jahren liegen, eine positive Familienhistorie mit HAE-Typ I oder II vorliegen oder C1q im normalen Bereich vorliegen. • mindestens eine Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke innerhalb von vier Wochen (bestätigt in Run-in Periode). • unterzeichnete Einverständniserklärung der Patienten oder Betreuer von Studienteilnehmern unter 18 Jahren. • Frauen und Männer, die fruchtbar und sexuell aktiv sind müssen sich während der Studie an die folgenden Vorgaben zur Empfängnisverhütung halten: <ul style="list-style-type: none"> - Frauen in einem gebärfähigen Alter müssen sich einverstanden erklären abstinenz zu sein. Ansonsten ist empfohlen eine effektive Form der Verhütung zu Beginn des Screenings bis 30 Tage nach Studienende anzuwenden. - Frauen, die nicht gebärfähig sind (definiert als chirurgisch unfruchtbar) oder seit 12 Monaten postmenopausal sind müssen keine Verhütung anwenden. - Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen einwilligen abstinenz zu sein. Ansonsten muss eine verlässliche Verhütungsmethode ab dem Screening-Zeitpunkt bis 60 Tage nach Ende der Studie verwendet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gleichzeitige Diagnose anderer chronischer Angioödeme, wie einem erworbenen Angioödem (acquired angioedema), HAE-Typ III (normale Konzentration an C1-INH), einem idiopathischen Angioödem oder wiederkehrende Angioödeme, die mit einer Urtikaria in Verbindung gebracht werden. • Teilnahme an einer früheren DX-2930 Studie. • Einnahme eines anderen Prüfpräparats oder Behandlung mit einem anderen experimentellen Therapieverfahren innerhalb von vier Wochen vor Screening. • Einnahme von Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (Angiotensin Converting Enzyme) oder eines anderen Medikaments mit Östrogenbestandteilen mit systemischer Absorption (wie Empfängnisverhütungsmittel oder hormoneller Ersatztherapie) innerhalb von vier Wochen vor dem Screening. • Einnahme von Androgenen (Stanozolol, Danazol, Oxandrolon, Methyltestosteron, Testosteron) zwei Wochen vor Einschluss in die Run-in Periode. • Verwendung einer Langzeitprophylaxe zur Prävention von HAE-Attacken (C1-INH, attenuierte Androgene, Antifibrinolytika) zwei Wochen vor dem Einschluss in die Run-in Periode. • Verwendung einer Kurzzeitprophylaxe zur Prävention von HAE-Attacken sieben Tage vor dem Einschluss in die Run-in Periode. Kurzzeitprophylaxe ist definiert als eine Behandlung mit C1-INH, attenuierten Androgenen oder Antifibrinolytika um Komplikationen bei medizinischen Eingriffen zu vermeiden. • eingeschränkte Leberfunktion, die sich durch einen mindestens dreifach erhöhten ALT oder AST Wert im Vergleich zum Normalwert, einer Erhöhung der Bilirubin-Werte um das Zweifache im Vergleich zu Normalwert (außer wenn die Erhöhung durch das Gilbert-Syndrom hervorgerufen wird) zeigt. • Schwangerschaft oder Stillzeit. • Zweifel an der Sicherheit, Compliance oder einer erfolgreichen Teilnahme eines Patienten bei Einschluss in die Studie durch den Prüfarzt oder Sponsor. Annahme des Prüfarzts, dass durch den Einschluss eines Patienten Studienergebnisse (aufgrund von Drogenmissbrauch oder Drogenabhängigkeit, bereits vorhandene Erkrankung oder andere Begleiterkrankungen) verfälscht werden würden.
4b	Studienorganisation und Ort der	Studienorganisation:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studiendurchführung	<p>Aleena Banerji, MD, The Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.</p> <p>Studienorte: 41 Studienzentren in sechs verschiedenen Ländern (USA, Vereintes Königreich, Italien, Deutschland, Kanada und Jordanien).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Washout der Langzeitprophylaxe-Therapie:</u> Nach der Unterzeichnung der Einwilligung, wird das Screening der Patienten durchgeführt. Patienten, die zu diesem Zeitpunkt unter einer Langzeitprophylaxe-Therapie stehen, müssen sich für mindestens zwei Wochen einem „Washout“ der Medikamente unterziehen. Der Prüfarzt muss sichergehen, dass hierdurch kein unnötiges Sicherheitsrisiko für den Studienteilnehmer besteht. Ein Washout ist nur bei Studienteilnehmern zugelassen, die mindestens 18 Jahre alt sind. Es muss durch den Prüfarzt bestätigt werden, dass Studienteilnehmer mit vorheriger Langzeitprophylaxe die „Washout“-Phase abgeschlossen haben, bevor sie in die Run-in Periode übergehen können.</p> <p><u>Run-in Periode</u> Studienteilnehmer, die vorher entweder keine Langzeitprophylaxe bekommen haben oder Studienteilnehmer nach dem Washout werden in die Run-in Periode aufgenommen. Dort wird innerhalb von vier Wochen die HAE-Attackenrate dokumentiert. Nur Patienten, die mindestens eine Prüfarzt-bestätigte Attacke innerhalb von vier Wochen haben sind geeignet für die Aufnahme in die Studie und die nachfolgende Randomisierung. Patienten, die drei oder mehr Prüfarzt-bestätigte Attacken vor Beendigung der vier Wochen erleben, können die Run-in Periode frühzeitig verlassen und in die Studie aufgenommen werden. Tritt bei Patienten innerhalb von vier Wochen keine HAE-Attacke auf, kann die Run-in Periode auf acht Wochen verlängert werden. Die Patienten können nach Verlängerung der Run-in Periode in die Studie aufgenommen werden, wenn in dieser Zeit zwei Prüfarzt-bestätigte Attacken auftreten. Die Patienten müssen die verlängerte Run-in Periode beenden bevor sie in die Studie aufgenommen werden können. Patienten, die die minimale Attackenrate nicht erreichen, oder Patienten die aus anderen Gründen für ungeeignet erachtet werden, werden als Screening-Failure bezeichnet und dürfen auch nicht zu einem anderen Zeitpunkt in die Studie aufgenommen werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Behandlungsphase:</u> Dauer: 26 Wochen Patienten werden nach der Aufnahme 1:1 in den Placebo-Arm oder Lanadelumab-Arm randomisiert. Die Einteilung erfolgte doppelverblindet. Jeder Patient bekommt 13 Dosierungen des Medikaments oder Placebo über einen Zeitraum von 26 Wochen. Eine Behandlung von akuten HAE-Attacken war sowohl im Interventionsarm als auch im Placebo-Arm möglich.</p> <p>(A) Lanadelumab Bei Patienten, die mit Lanadelumab behandelt werden, erfolgt die Aufteilung in drei verschiedene Arme (1:1:1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg Lanadelumab q2wks • 300 mg Lanadelumab q4wks • 150 mg Lanadelumab q4wks <p>(B) Placebo Placebo wird, neben den Patienten im Placebo-Arm, auch den Patienten im Lanadelumab-Arm (300 mg oder 150 mg alle vier Wochen) gegeben, um die Unterschiede zum zweiwöchigen Lanadelumab-Behandlungsarm auszugleichen.</p> <p><u>Open-Label Verlängerungsstudie (HELP-Extension):</u> Patienten, die die Behandlung innerhalb der Studie erfolgreich beendet haben, wird angeboten, dass sie an der HELP-Extension-Studie teilnehmen können. Diese Studie wird in einem weiteren Protokoll (DX-2930-04) beschrieben.</p> <p><u>Follow-Up Periode:</u> Patienten, die nicht an der HELP-Extension-Studie teilnehmen, werden für acht Wochen weiterverfolgt. Patienten werden aufgefordert jede Attacke mitzuteilen, die sie innerhalb von 30 Tagen nach Studienende erleben.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Alle primären und sekundären Endpunkte werden zwischen Tag 0 und Tag 182 erhoben, sofern nichts Abweichendes angegeben ist.</p> <p>Primäre Endpunkte (Wirksamkeit):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anzahl an Prüfärzt-bestätigten HAE-Attacken pro Patient (Tag 0 bis Tag 182)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sekundäre Endpunkte (Wirksamkeit):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine akute Therapie erfordern (Tag 0 bis Tag 182) 2. Anzahl an moderaten oder schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken (Tag 0 bis Tag 182) 3. Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken von Tag 14 bis Tag 182 <p>Explorative Endpunkte (Wirksamkeit):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt bis zur ersten Attacke nach 14 Tagen, d. h. Attackenfreiheit nach Tag 14 • Anzahl an Prüfarzt-bestätigten Attacken, die mit einer hohen Morbidität einhergehen. Eine HAE-Attacke mit hoher Morbidität muss zumindest eine der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> - schwer: resultiert in einer Hospitalisierung (ausgenommen einer Hospitalisierung unter 24 Stunden für Beobachtungszwecke) - hämodynamisch signifikant: systolischer Blutdruck unter 90, intra venöse Hydrierung oder Assoziation mit Ohnmacht oder Schwindel - laryngal <p>Sicherheitskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, die SUE und UE von besonderem Interesse einschließen. • klinischer Labortest (Hämatologie, klinische Chemie, Koagulation, Urinanalyse) • Vitalparameter, einschließlich Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur und Atmungsrate • körperliche Untersuchung • Elektrokardiographie <p>Zusätzliche Erhebungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pharmakodynamische Effekte 2. Entwicklung von Antikörpern gegen das Arzneimittel 3. Pharmakokinetik 4. Erhebung der Lebensqualität

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> der sekundäre Endpunkt (Zeit bis zur ersten Attacke) wurde entfernt und als explorativer Endpunkt eingefügt. Weiterhin wurde der Endpunkt angepasst und lautet nun Zeitpunkt bis zur ersten Attacke nach Tag 14. der sekundäre Endpunkt (Anzahl an HAE-Attacken mit hoher Morbidität) wurde ebenfalls als ein explorativer Endpunkt aufgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Geplante Aufnahme: ca. 120 Teilnehmer. Es wurde erwartet, dass ungefähr 108 Patienten die Studie abschließen.</p> <p>Tatsächlich wurden in der Studie 159 Teilnehmer aufgenommen. Davon wurden 126 Teilnehmer randomisiert und 125 Teilnehmer erhielten mindestens eine Dosis (oder Anteile) der Studienmedikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> 41 Teilnehmer: Placebo-Arm 28 Teilnehmer: Lanadelumab 150 mg q4wks 29 Teilnehmer: Lanadelumab 300 mg q4wks 27 Teilnehmer: Lanadelumab 300 mg q2wks
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Laut Studienprotokoll war keine Interim-Analyse vorgesehen. Sicherheitsdaten wurden von einem unabhängigen Data and Safety Monitoring Board kontrolliert. Es waren keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch vorgesehen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Einteilung in den Lanadelumab und den Placebo-Arm erfolgte doppelverblindet in einem 2:1 Verhältnis mit dem IWRS-System. Die 1:1:1 Einteilung in die Lanadelumab-Behandlungsarme erfolgte ebenfalls randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Baseline HAE-Attackenrate in der Run-in Periode (1 bis < 2 Attacken, 2 bis <3 Attacken und 3 oder mehr Attacken in vier Wochen).</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Zentrale Randomisierung</p> <p>Der Randomisierungscode war denjenigen, die die Studie durchgeführt oder die Daten analysiert haben nicht bekannt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste durch ein IWRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/ Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Die Randomisierungscodes wurden den Prüfarzten und Patienten nicht mitgeteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Erscheinung des Placebos war nicht von Lanadelumab zu unterscheiden. Alle Patienten wurden im gleichen zeitlichen Abstand mit zwei subkutanen Injektionen behandelt, um eine Verblindung zu gewährleisten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Wirksamkeitsanalysen: Der primäre Endpunkt (Wirksamkeit), Anzahl an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken pro Patient, wurde zwischen allen Lanadelumab-Armen und der Placebo-Gruppe verglichen. Alle Analysen wurden mit der ITT-Population durchgeführt. <ul style="list-style-type: none"> • Vergleiche jedes aktiven Lanadelumab-Behandlungsarms zur Placebo-Gruppe • dazu wurde ein generalisiertes lineares-Modell (Generalized Linear Model, GLM) verwendet unter der Annahme einer Poisson-Verteilung mit einer Log-Link-Funktion und einer Pearson-Chi-Quadrat Skalierung der Standardfehler, um eine Überdispersion zu berücksichtigen • das Modell beinhaltet fixe Effekte für die Behandlungsgruppe (categorical), der normalisierten Baseline Attackenrate (continuous) und dem Logarithmus der Beobachtungszeitraum jedes Patienten in Tagen (offset Variable) • mit dem GLM wurde eine LS Mean-Rate, Standardfehler, der Mittelwert des relativen Anteils in Bezug auf den Placebo Arm und 95 %-KI berechnet • die Hypothese des primären Endpunkts wurde mit dem Modell-basierten LS Mean mithilfe des Wald-Chi-Quadrat-Tests überprüft • die prozentualen Unterschiede vom Mittelwert der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken der Lanadelumab-Arme im Vergleich zu Placebo wurden mit 95 %-KI berechnet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • eine Bonferroni-Korrektur wurde angewendet • unbereinigte monatliche Prüfarzt-bestaätigte HAE-Attackenraten wurden für die Run-in Periode und den Behandlungszeitraum berechnet • Datenzusammenfassung der primären Effizienzanalyse wurden erstellt <p>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen: Für die sekundären Wirksamkeits-Endpunkte wurde dieselbe Methode verwendet wie für die primäre Wirksamkeitsanalyse.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalyse: Die Subgruppen wurden mithilfe derselben Methode wie für die primären Endpunkte durchgeführt. Alle Wirksamkeits-Analysen wurden mit der ITT-Population durchgeführt. Alle gezeigten p-Werte sind deskriptiv. Die folgenden Subgruppen wurden verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Abstammung • Gewicht • BMI • HAE-Attackenrate während der Run-in Periode [Attacken/4 Wochen] • HAE-Typ • geografische Region • Langzeitprophylaxe vor der Studien-Randomisierung • Historie von laryngealen HAE-Attacken <p>Post-hoc Analyse der Patienten mit vorheriger Langzeitprophylaxe mit C1-INH und/oder oral: n=66 Placebo: n=23 Lanadelumab 150 mg q4wks: n=10 Lanadelumab 300 mg q4wks: n=19 Lanadelumab 300 mg q2wks: n=14 Es wurden die zu Baseline erfassten historischen Attackenraten in den letzten 12/3 Monaten vor Studieneinschluss (unter C1-INH +/- oral) statistisch verglichen mit den nach Randomisierung auf Lanadelumab 300 mg q2w oder Lanadelumab 300 mg q4w dokumentierten Attackenraten während der Behandlungsperiode.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n=126 Placebo: n=41 Lanadelumab 150 mg q4wks: n=29 Lanadelumab 300 mg q4wks: n=29 Lanadelumab 300 mg q2wks: n=27 b) n=125 Placebo: n=41 Lanadelumab 150 mg q4wks: n=28 Lanadelumab 300 mg q4wks: n=29 Lanadelumab 300 mg q2wks: n=27 c) n=125 Placebo: n=41 Lanadelumab 150 mg q4wks: n=28 Lanadelumab 300 mg q4wks: n=29 Lanadelumab 300 mg q2wks: n=27

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Placebo: n=6</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention abgebrochen: <ul style="list-style-type: none"> - Widerruf der Einwilligung: n=3 - UE: n=2 - Prüfarztentscheidung: n=1 <p>Lanadelumab 150 mg q4wks: n=1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention abgebrochen: <ul style="list-style-type: none"> - Widerruf der Einwilligung: n=1 <p>Lanadelumab 300 mg q4wks: n=3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention abgebrochen: <ul style="list-style-type: none"> - Widerruf der Einwilligung: n=1 - UE: n=1 - Lost-to-Follow-up: n=1 <p>Lanadelumab 300 mg q2wks: n=2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intervention abgebrochen: <ul style="list-style-type: none"> - Widerruf der Einwilligung: n=1 - SUE: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme: 03.03.2016 Studienabschluss: 13.04.2017</p> <p>Patienten konnten nach Beendigung der Studie in eine Open-Label Verlängerungsstudie (HELP-Extension) wechseln. Patienten, die nicht in diese Studie gewechselt haben, wurden in einer achtwöchigen Follow-up Phase im Anschluss an die Behandlungsphase überwacht.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan
a: nach CONSORT2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

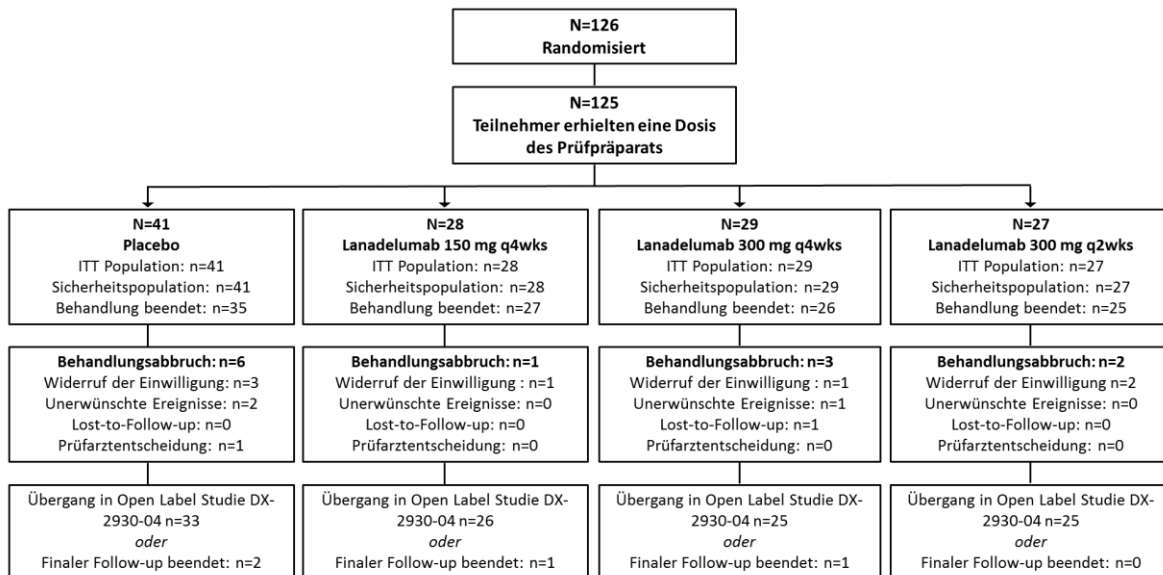


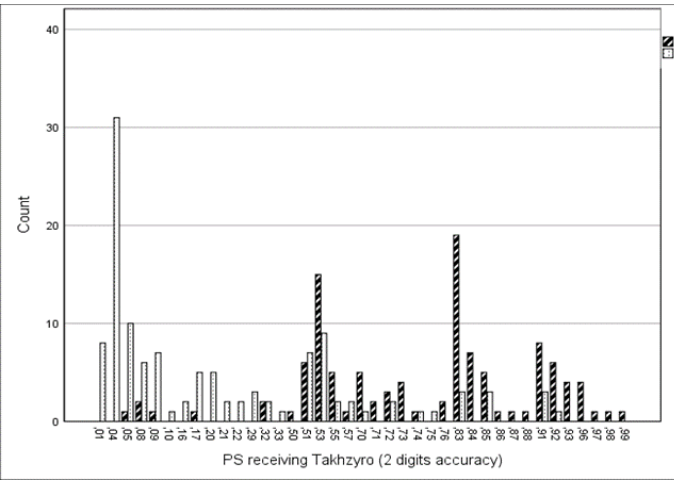
Abbildung 4-15: Patientenfluss der HELP-Studie im Flow-Chart gemäß CONSORT

Tabelle 4-190 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die PATCH-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel</p> <p>Nichtrandomisierter Confounder-adjustierter Vergleich der Wirksamkeit zwischen Lanadelumab und C1-INH auf Basis patientenindividueller Daten der Studien DX-2930-03, DX-2930-04 und LEVP 2006-4.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	<p>HAE-Patienten leiden an wiederkehrenden Angioödem Attacken mit hoher Morbidität und Mortalität. Die therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten von HAE-Patienten können in zwei Kategorien eingeteilt werden: die Akutbehandlung von HAE-Attacken und die Langzeitprophylaxe zur Prävention von HAE-Attacken.</p> <p>Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit wiederholter SC-Verabreichungen von Lanadelumab (Takhzyro®: 300 mg alle 2 Wochen) im Vergleich zu wiederholten Infusionen von C1-INH mittels Cinryze® bis zu 182 Tage nach der ersten Gabe der Studienmedikation.</p> <p>Hierzu wird ein nicht-randomisierter Confounder-adjustierter Vergleich der Wirksamkeit zwischen Lanadelumab und C1INH auf Basis patientenindividueller Daten der Studien DX-2930-03, DX-2930-04 und LEVP 2006-4 durchgeführt.</p>
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Studiendesign</p> <p><u>Allokation:</u> nicht-randomisiert</p> <p><u>Verblindung:</u> nicht zutreffend</p> <p><u>Design:</u> Nichtrandomisierter confounderadjustierter Vergleich der Wirksamkeit zwischen Lanadelumab und C1INH auf Basis patientenindividueller Daten der Studien DX-2930-03, DX-2930-04 und LEVP 2006-4.</p> <p><u>Studienorganisation:</u></p> <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individuen, die an einer der Studien Studien DX-2930-03, DX-2930-04 und LEVP 2006-4 teilgenommen haben <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individuen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses jünger als 18 Jahre waren • Frauen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses stillten oder schwanger waren • Drogenabhängigkeit • Nachweis von C1-INH-Antikörpern

		<ul style="list-style-type: none"> Fehlende Baseline-HAE-Attackenrate
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Dosierung</p> <ul style="list-style-type: none"> Lanadelumab: 111 Studienteilnehmer erhielten 300 mg Takhzyro® alle 2 Wochen für bis zu 182 Tage. C1-INH: 120 Studienteilnehmer erhielten Cinryze® (1.000 Einheiten alle 3 bis 7 Tage)
5	Spezifisches Studienziel	Nachweis der Überlegenheit von Lanadelumab gegenüber C1-INH
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Zielkriterien</p> <p><u>Anzahl an prüfarztbestätigten HAE-Attacken während der Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Anzahl der Attacken wurde durch den Prüfarzt während der Visiten erhoben. <p><u>Anzahl der HAE-Attacken während der Studiendauer, die eine Akutbehandlung erfordern</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Anzahl der Attacken, die eine Akutbehandlung erfordern, wurde durch den Prüfarzt während der Visiten erhoben. <p><u>Anzahl laryngealer HAE-Attacken während der Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Anzahl laryngealer Attacken wurde durch den Prüfarzt während der Visiten erhoben. <p>Weitere Zielkriterien</p> <p><u>Anzahl und Anteil von Patienten, die zwischen Tag 0 und Tag 182 attackenfrei waren</u></p> <p><u>Anzahl und Anteil von Patienten, die zwischen Tag 0 und Tag 182 eine Reduktion der Attacken von mindestens 90% aufwiesen</u></p> <p><u>Anzahl und Anteil von Patienten, die zwischen Tag 0 und Tag 182 eine Reduktion der Attacken von mindestens 50% aufwiesen</u></p> <p>Evaluierung der Sicherheit</p> <p><u>Erhebung der Anzahl und Schwere von unerwünschten Ereignissen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Studienärzte erhoben Daten zu UE bei jedem Besuch der Studienteilnehmer im Studienzentrum.
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim-Analysen und Abbruchregelungen)	<ul style="list-style-type: none"> Nicht zutreffend
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> Mittels systematischer Literaturrecherche wurden mögliche Confounder identifiziert und durch klinische Experten validiert. Die identifizierten und validierten Confounder wurden als Covariate in die multivariate

	Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Analyse der Studienendpunkte einbezogen, sodass die geschätzten Behandlungseffekte für die diese Störvariablen adjustiert wurden.
9	Verblindung	• Nicht zutreffend
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahlen der Attacken werden deskriptiv als MW \pm SD dargestellt. • Die Analyse des statistischen Unterschieds zwischen den Gruppen wurden mittels Negativ-binomialer Regression mit Behandlung und Confoundern als Co-Variate durchgeführt. • Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet.
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	231 Studienteilnehmer
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	k. A.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	<p>Teilnehmer: 111 (Lanadelumab), 120 (C1-INH)</p> <p>Alter: <18 Jahre: 15 (Lanadelumab), 10 (C1-INH) 18 Jahre und älter: 96 (Lanadelumab), 110 (C1-INH)</p> <p>Geschlecht: männlich: 42 (Lanadelumab), 29 (C1-INH) weiblich: 69 (Lanadelumab), 91 (C1-INH)</p> <p>Ethnie: Kaukasisch: 106 (Lanadelumab), 103 (C1-INH) andere: 5 (Lanadelumab), 17 (C1-INH)</p> <p>Anzahl HAE-Attacken: <2: 57 (Lanadelumab), 19 (C1-INH) 2 bis 3: 15 (Lanadelumab), 31 (C1-INH) >3: 39 (Lanadelumab), 70 (C1-INH)</p> <p>MW (SD): 2,883 (2,738) (Lanadelumab), 4,895 (5,489) (C1-INH)</p> <p>Mentale Komorbiditäten: 33 (Lanadelumab), 46 (C1-INH)</p> <p>Chronische Erkrankungen: 86 (Lanadelumab), 104 (C1-INH)</p> <p>Vorhergehende Langzeitprophylaxe: 100 (Lanadelumab), 38 (C1-INH)</p>

<p>15</p>	<p>Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline</p>	
<p>16</p>	<p>Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 231
<p>17</p>	<p>Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethode</p>	<p>Für den primären Endpunkt „Anzahl der HAE-Attacken“ wurde ein GLM für Zähldaten unter Annahme einer negativen Binomialverteilung mit einer Log-Link-Funktion geschätzt. Confounder-adjustiert zeigten sich die folgenden Ergebnisse (bezogen auf einen Monat von 28 Tagen):</p> <p>Anzahl HAE-Attacken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab: 0,165, C1-INH: 0,340 • Attackenverhältnis: 0,486 mit 95%-KI (0,253, 0,932). <p>Die sekundären Endpunkte „Anzahl laryngealer Attacken“ und „Anzahl akut behandelte HAE-Attacken“ wurden auf dieselbe Weise analysiert und zeigten die folgenden Ergebnisse:</p> <p>Anzahl laryngealer Attacken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab: 0,004, C1-INH: 0,021 • Attackenverhältnis: 0,200 mit 95%-KI (0,044, 0,915). <p>Anzahl akut behandelte HAE-Attacken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab: 0,124, C1-INH: 0,337 • Attackenverhältnis: 0,366 mit 95%-KI (0,185, 0,727).
<p>18</p>	<p>Zusätzliche Analysen</p>	<p>Eine Sensitivitätsanalyse wurde für 42 C1-INH-Probanden durchgeführt, die in den ersten 28 Tagen mindestens sieben C1-INH-Dosen erhalten haben, entsprechend einer 4-wöchigen Anfangsdosis von 1.000 IE alle 4 Tage. Für die statistische Auswertung wurde ein GLM für Zähldaten unter Annahme einer negativen Binomialverteilung mit einer Log-Link-Funktion geschätzt. Confounder-adjustiert zeigten sich die</p>

		<p>folgenden Ergebnisse (bezogen auf einen Monat von 28 Tagen):</p> <p>Anzahl HAE-Attacken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab: 0,149, C1-INH: 0,530 • Attackenverhältnis: 0,281 mit 95%-KI (0,113, 0,699). <p>Anzahl laryngealer Attacken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab: 0,004, C1-INH: 0,012 • Attackenverhältnis: 0,312 mit 95%-KI (0,047, 2,060). <p>Anzahl akut behandelte HAE-Attacken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab: 0,104, C1-INH: 0,513 • Attackenverhältnis: 0,204 mit 95%-KI (0,078, 0,531).
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<p>Unerwünschte Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab: 104 (93,7%) • C1-INH: 83 (69,2%) <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab: 3 (2,7%) • C1-INH: 14 (11,7%)
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen zeigen für den primären Endpunkt in der Haupt- und Sensitivitätsanalyse signifikante Effekte zugunsten Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH. Für die sekundären Endpunkte zeigen sich signifikante Effekte zugunsten von Lanadelumab in der Hauptanalyse und bis auf den Endpunkt <i>Anzahl laryngealer Attacken</i> auch in der Sensitivitätsanalyse. • Für die unerwünschten Ereignisse zeigen sich in der Gesamtbetrachtung weder Nachteile noch Vorteile für die Anwendung von Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. • Da es sich bei der Studie um einen Confounder-adjustierten nicht-randomisierten Vergleich handelt, ist das Verzerrungspotenzial als hoch einzuschätzen.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund der prospektiven Studienplanung und der Confounder-adjustierten Analyse der Behandlungseffekte von Lanadelumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH sind die Ergebnisse dennoch als hinreichend sicher einzuschätzen, um für die Ableitung eines

		Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH herangezogen zu werden.
22	Bewertung der Evidenz	Klassifizierung der Evidenz: III V
a: nach TREND 2004 (27) Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (11, 12)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

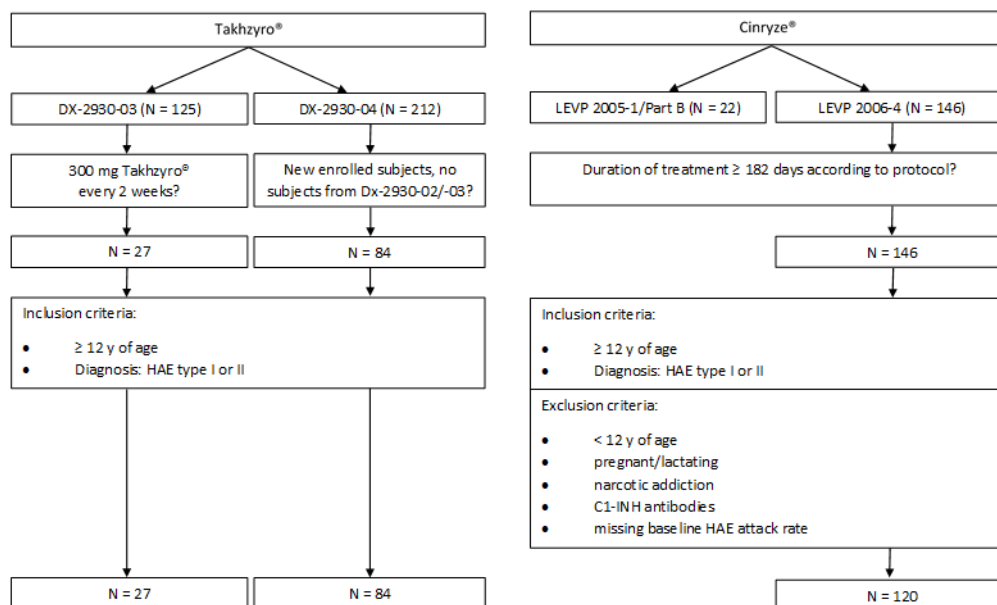


Abbildung 4-16: Patientenfluss in der PATCH Studie

Tabelle 4-191 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	Prospective Analysis in Patients With HAE Under Prophylaxis With Lanadelumab: A Real-life Experience
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	HAE-Patienten leiden an wiederkehrenden akuten Angioödem-Attacken. Es gibt keine kurative Therapie, aber die Häufigkeit der Attacken und die Lebensqualität von schwer betroffenen Patienten kann durch eine prophylaktische Therapie verbessert werden. Der monoklonale Antikörper Lanadelumab wurde im November 2018 zur Routineprophylaxe für HAE-Patienten zugelassen.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Studiendesign</p> <p><u>Allokation:</u> nicht-randomisiert</p> <p><u>Verblindung:</u> nicht zutreffend</p> <p><u>Design:</u> Prospektive Real-life Beobachtungsstudie zur Beurteilung des Erkrankungsverlaufs nach Initiierung der Langzeitprophylaxe mit Lanadelumab bei 12 Patienten anhand des validierten Lebensqualitäts-Fragebogens AE-QoL sowie hinsichtlich Häufigkeit und Schwere der Attacken. Die Therapie mit Lanadelumab wurde mit vorheriger Medikation verglichen.</p> <p><u>Studienorganisation:</u></p> <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit HAE Typ I oder II mit HAE-Diagnose basierend auf einer C1-INH-Aktivität $\leq 50\%$ • Unzureichendes Ansprechen auf On-demand-Therapie oder auf vorhergehende Prophylaxe mit C1-INH oder weiterhin signifikante Anzahl Durchbruchattacken unter vorheriger Langzeitprophylaxe mit einem anderen Wirkstoff • Es wurden ausschließlich Patienten mit klarer Indikationsstellung zur Aufnahme einer Langzeitprophylaxe oder zum Wechsel der bestehenden Langzeitprophylaxe eingeschlossen, die ihr Einverständnis erklärten <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht zutreffend
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Dosierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lanadelumab: 300 mg Takhzyro® alle 2 Wochen für mindestens 6 Monate • Bei einigen Patienten, die unter dieser Dosierung symptomfrei waren und einer Änderung

		<p>zustimmten, wurde das Injektionsintervall auf 300 mg max. alle 4 Wochen verlängert</p> <ul style="list-style-type: none"> • C1-INH: 1.000 I.E. i.v. zweimal wöchentlich
5	Spezifisches Studienziel	Beobachtung des Behandlungsverlaufs nach Umstellung auf Lanadelumab
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Zielkriterien</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem validierten Fragebogen AE-QoL</p> <p>Monatliche Attackenrate (ärztlich bestätigt)</p> <p>Schwere der Attacken (Einteilung nach Caballero 2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Beschwerden bemerkbar, aber führen nicht zu einer Unterbrechung der Alltagsaktivitäten; • Moderat: Beschwerden führen zu einer Reduktion oder Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten; • Schwer: Symptome führen zu Arbeitsunfähigkeit oder Unfähigkeit Alltagsaktivitäten nachzugehen <p>Unerwünschte Ereignisse</p>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim-Analysen und Abbruchregelungen)	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht zutreffend
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	<ul style="list-style-type: none"> • Intraindividuelle Verlaufsbeobachtung über verschiedene Therapieformen hinweg, jeweils mind. 6 Monate Beobachtungszeitraum
9	Verblindung	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht zutreffend
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Monatliche Attackenrate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Anzahlen der Attacken werden deskriptiv als MW \pm SD dargestellt. • Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet. <p>Lebensqualität mittels AE-QoL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Lebensqualität wurde anhand des AE-QoL Gesamtscores sowie der Einzeldomänen „Funktion“, „Fatigue/Stimmung“, „Angst/Scham“ und „Ernährung“ deskriptiv als MW \pm SD dargestellt. • Das Effektmaß wird als Cohen's d dargestellt, wobei ein Effekt als klinisch relevant angesehen wird, wenn das Konfidenzintervall die Relevanzschwelle von 0,2 überschreitet.

12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	12 Patienten In die präsentierte Vorher-Nachher-Untersuchung wurden drei Patienten eingeschlossen, die vor Umstellung auf Lanadelumab eine Langzeitprophylaxe mit C1-INH erhalten hatten.
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	k. A.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Teilnehmer: 12 Patienten Geschlecht: 8 männliche und 4 weibliche Patienten Alter: 16 – 73 Jahre (MW \pm SD: 45,4 \pm 18,2) HAE-Typ: Alle Patienten wiesen HAE Typ I auf Vorherige Langzeitprophylaxe mit C1-INH: 3 Patienten
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	<ul style="list-style-type: none"> Nicht zutreffend
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	<ul style="list-style-type: none"> 3 Patienten mit C1-INH-Prophylaxe vor Umstellung auf Lanadelumab
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethode	<p>Die Ergebnisse für die gesamte Studienkohorte (N=12 Patienten) waren folgende:</p> <p>Attackenhäufigkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> Während der vorangegangenen 6 Monate mit Bedarfsmedikation wurden 24 Attacken für alle Patienten dokumentiert. Die insgesamt Attackenhäufigkeit nahm signifikant ab während der ersten 6 Monate mit Lanadelumab-Prophylaxe. Die mittlere Häufigkeit wurde in der Kohorte der 12 eingeschlossenen Patienten reduziert von 6,4 auf 0,3 Attacken pro Monat (MW \pm SD 6,1 \pm 2,2 Attacken, $p < 0,001$) Die bemerkenswertesten Effekte wurden für die schweren und moderaten Attacken demonstriert, die gar nicht mehr eintraten unter Behandlung mit Lanadelumab ($p < 0,001$ für moderate Attacken; $p < 0,001$ für schwere Attacken). Abdominale ($p < 0,001$) und kutane ($p = 0,002$) Ödeme nahmen signifikant ab. Ödeme, die die oberen Atemwege betreffen, traten unter Lanadelumab nicht mehr auf, wobei das Ergebnis aufgrund der insgesamt geringen Ereigniszahl in dieser anatomischen Region nicht statistisch signifikant war ($p = 0,007$). <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alle AE-QoL Einzeldomänen-Scores sowie der AE-QoL Gesamtscore wurden 6 Monate nach Initiierung der prophylaktischen Behandlung mit Lanadelumab

		<p>ab, im Vergleich zur Behandlungsphase mit Bedarfsmedikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Differenzen der gepaarten Vergleiche betragen 57,4% (SD 18,75%) für den Gesamtscore, 65,2% (SD 16,9%) für die Domäne Funktion, 49,3% (SD 37,4%) für die Domäne Fatigue/Stimmung, 56,0% (SD (23,7%)) für die Domäne Angst/Scham und 17,9% (SD 27,82%) für die Domäne Ernährung. Am bemerkenswertesten war die Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne Funktion ($p < 0,001$). Die Fortschritte in Bezug auf die Bereiche Angst/Scham ($p = 0,0008$), Fatigue/Stimmung ($p = 0,01$) und für den Gesamtscore ($p = 0,14$) waren ebenfalls signifikant. Lediglich die Verbesserung in der Domäne Ernährung erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,14$). <p>Patienten mit C1-INH-Prophylaxe vor Lanadelumab-Therapie (N=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> Die mittlere monatliche Attackenrate über eine 6-monatige Behandlungsperiode betrug 6,8 (SD 1,1) unter Bedarfsmedikation und vor Beginn der Langzeitprophylaxe mit C1-INH. Unter C1-INH-Prophylaxe wurde diese reduziert auf 1,83 (SD 0,50) und unter anschließender Lanadelumab-Behandlung auf 0,33 (SD 0,33). Die Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen auf den AE-QoL Gesamtscore nahm ab von 60,3% (SD 16,6%) unter Bedarfsmedikation auf 44,1% (SD 12,7%) unter C1-INH-Prophylaxe und weiter auf 21,09% (SD 10,42%) unter Lanadelumab-Therapie.
18	Zusätzliche Analysen	<p>Patienten mit C1-INH-Prophylaxe vor Lanadelumab-Therapie (N=3)</p> <ul style="list-style-type: none"> Die unter 17 dargestellte Verbesserung der mittlere monatliche Attackenrate über eine jeweils 6-monatige Behandlungsperiode mit Lanadelumab vs. C1-INH-Prophylaxe war statistisch signifikant ([Rate Ratio (95%-KI); p-Wert]: 0,18 (0,06; 0,522); 0,002). Die durchschnittliche monatliche Rate moderater und schwerer Attacken betrug unter C1-INH-Prophylaxe auf 1,55 (SD 0,24) und reduzierte sich unter Lanadelumab-Therapie auf 0. Diese Verbesserung war statistisch signifikant ([Rate Ratio (95%-KI); p-Wert]: 0 (n.b.); $p < 0,001$). Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen auf den AE-QoL erreichte statistische Signifikanz in der AE-QoL Domäne Funktion mit einer Verbesserung von 35,42% (SD

		14,43) unter C1-INH-Prophylaxe auf 17,77% (SD 16,55%) unter Lanadelumab [Cohen's d (95%-KI); p-Wert]: 4,58 (1,53; 7,62); p<0,001], ebenso wie die Verbesserung in Bezug auf den AE-QoL Gesamtscore von 44,12% (SD 15,57%) unter C1-INH-Prophylaxe und 21,09% (SD 10,42%) unter Behandlung mit Lanadelumab [Cohen's d (95%-KI)]: 2,67 (0,47; 4,87). Für die Bereiche Angst/Scham, Fatigue/Stimmung und für die Domäne Ernährung wurde keine statistische Signifikanz erreicht.
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> Keine unerwünschten Ereignisse bis auf eine milde Lokalreaktion mit Erythembildung und leichten Schmerzen während der Injektion
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<ul style="list-style-type: none"> Die Analysen zeigen für die monatliche Attackenrate sowie die Rate moderater und schwerer Attacken signifikante Effekte zugunsten Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem validierten Fragebogen AE-QoL zeigen sich für den Gesamtscore und die Domäne Funktion signifikante Vorteile der Lanadelumab-Therapie, die in ihrer Effektstärke als klinisch relevant einzuschätzen sind. Für die AE-QoL Domänen Angst/Scham, Fatigue/Stimmung und Ernährung erreicht der Vorteil der Lanadelumab-Therapie gegenüber C1-INH keine statistische Signifikanz. Da es sich bei der Studie um eine unverblindete Beobachtungsstudie handelt, ist das Verzerrungspotenzial als hoch einzuschätzen.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	<ul style="list-style-type: none"> Aufgrund der prospektiven Studienplanung sind die Ergebnisse dennoch als hinreichend sicher einzuschätzen um für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-INH herangezogen zu werden.
22	Bewertung der Evidenz	Klassifizierung der Evidenz: IIb
<p>a: nach TREND 2004 (27)</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (29, 32, 33)</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

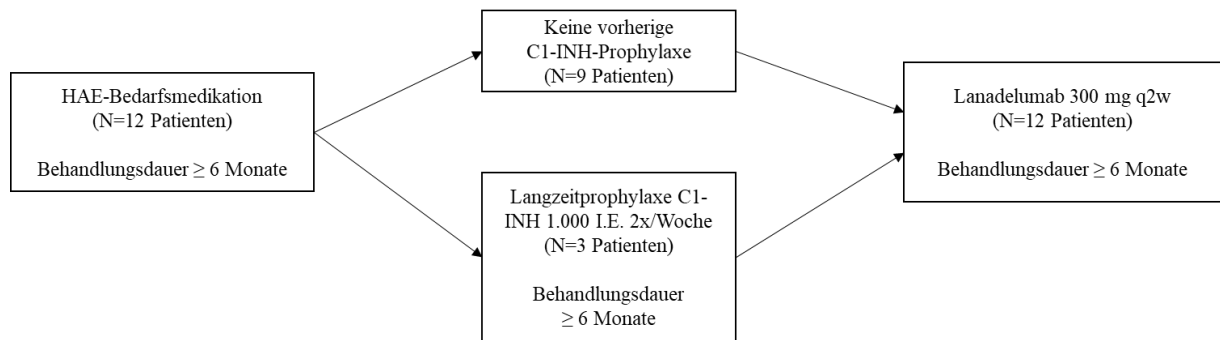


Abbildung 4-17: Patientenfluss in der prospektiven Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-192 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die HELP-Studie

Studie: HELP**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (DX-2930-03) (6)	A
Studienbericht (DX-2930-03) (7)	B
Statistischer Analyseplan (DX-2930-03) (61)	C
ClinicalTrials.gov (49)	D
EU Clinical Trials Register (50)	E
WHO ICTRP (51, 52)	F
PRO-Bericht (DX-2930-03) (44)	G
Banerji et al., 2018 (57); Banerji 2019 (45)	H
Riedl et al., 2020 (48)	I
Lumry et al., 2020 (47)	J

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Randomisierung erfolgte mit einem IWRS

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Randomisierung erfolgte mit einem IWRS

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der HELP-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische klinische Studie, wobei sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfärzte verblindet waren. Die Randomisierung wurde durch eine externe, zentrale Einrichtung durchgeführt (IWRS). Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde die ITT-Population verwendet. Eine Prüfung der Darstellung aller relevanten Endpunkte legt nahe, dass es sich nicht um eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

handelt und keine endpunktübergreifenden Verzerrungen vorliegen. Das Verzerrungspotential der HELP-Studie ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: HAE-Attacken (Anzahl von HAE-Attacken, Zeit bis zum Auftreten von HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken, HAE-Attackenfreiheit)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Patienten-beobachtete HAE-Attacken wurden stets von einem Prüfarzt bestätigt und mittels der HAARP-Kriterien einheitlich bewertet. Zusätzlich wurden das medizinische Personal und die Patienten geschult, HAE-Attacken mittels des HAARP-Kriterien zu beurteilen und die Informationen bezüglich der HAE-Attacken einheitlich zu übermitteln. Dies führt zu einer objektiven Bewertung von HAE-Attacken und deren Schweregrad.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 7). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-

Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Anzahl von HAE-Attacken als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in der HELP-Studie mithilfe des Messinstruments EQ-5D VAS erhoben, der von den Studienteilnehmern ausgefüllt wurde. Der EQ-5D VAS ist ein validiertes, krankheitsübergreifendes und häufig verwendetes Prüfinstrument zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands aus Patientensicht (82, 83). Die Rücklaufquote lag bei allen Studienarmen und zu allen Zeitpunkten über 90 % (44), was eine statistische Auswertung ermöglicht.Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 7). Im Studienbericht ist der Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der HELP-Studie mithilfe der objektiven Messgröße AE-QoL erhoben, der von den Studienteilnehmern ausgefüllt wurde. Der AE-QoL-Fragebogen ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument, um Symptom-spezifische Einschränkungen der Lebensqualität von erwachsenen Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem zu beurteilen (34).

Die Entwicklung und Validierung erfolgte bei 120 Patienten mit wiederkehrenden Angioödemem, einschließlich Patienten mit HAE. Der AE-QoL wurde in der Patientenkohorte validiert und auf Zuverlässigkeit sowie Einflussfaktoren hin überprüft (34). Der Fragebogen stand den Studienteilnehmern in der jeweiligen Landessprache zur Verfügung (37). Der Fragebogen ist bisher nur für Erwachsene validiert (34). Die Rücklaufquote lag bei allen Studienarmen und zu allen Zeitpunkten bei durchschnittlich 77,6 % (44), was eine statistische Auswertung ermöglicht.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfer waren hinsichtlich des verabreichten Studienmedikaments verblindet. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 7). Im Studienbericht ist der

Patientenfluss transparent und nachvollziehbar dargestellt und die Analysen wurden mit der ITT-Population berechnet. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert, so dass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zu den UE wurden verblindet erhoben und von den behandelnden Prüffärzten gemäß der MedDRA (Version 20.0) kodiert. Die Analyse der Daten erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht zur HELP-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (6, 7). Der primäre Endpunkt, HAE-Attacken wurde auch als UE aufgenommen. Zur Bewertung des Endpunkts „Nebenwirkungen“ wird jedoch eine präspezifizierte Analyse unter Ausschluss aller HAE assoziierten Nebenwirkungen herangezogen, weshalb der Endpunkt als niedrig verzerrt einzustufen ist.

Tabelle 4-193 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die *post-hoc* Auswertung der HELP-Studie

Studie: HELP *Post-hoc* Auswertung

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (DX-2930-03) (6)	A
Studienbericht (DX-2930-03) (7)	B
Statistischer Analyseplan (DX-2930-03) (61)	C
ClinicalTrials.gov (49)	D
EU Clinical Trials Register (50)	E
WHO ICTRP (51, 52)	F
HELP <i>post-hoc</i> Analyse: Datentabellen für Patienten mit vorheriger C1-INH-Prophylaxe (68)	G

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, G

Die HELP *post-hoc* Auswertung berücksichtigt die vor Studieneinschluss im realen Versorgungskontext durchgeführte Langzeitprophylaxe mit C1-Inhibitor und die darunter dokumentierten HAE-Attackenraten, im Vergleich zu den unter randomisierter Studienmedikation mit Lanadelumab 300 mg alle 2 bzw. alle 4 Wochen während der Studie doppelblind dokumentierten HAE-Attackenraten, im intraindividuellen Vergleich einer Vorher-Nachher-Analyse. Die Interventionsgruppen waren demnach nicht zeitlich parallel.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, G

Es handelt sich um einen intraindividuellen (Vorher-Nachher) Vergleich, sodass von einer Vergleichbarkeit der Gruppen ausgegangen werden kann.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Die Vortherapie der C1-INH-Prophylaxe erfolgte vor Studieneinschluss im realen Versorgungskontext, sodass von einer Kenntnis des Patienten über die Therapie ausgegangen werden kann. Die Interventionsgruppen Lanadelumab (300 mg alle 2 bzw. alle 4 Wochen) erhielten doppelt verblindete Studienmedikation.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Die Vortherapie der C1-INH-Prophylaxe erfolgte vor Studieneinschluss im realen Versorgungskontext, sodass von einer Kenntnis des Behandlers über die Therapie ausgegangen werden kann. Die Interventionsgruppen Lanadelumab (300 mg alle 2 bzw. alle 4 Wochen) erhielten doppelt verblindete Studienmedikation.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der HELP-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische klinische Studie, wobei sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüffärzte verblindet waren. Das Verzerrungspotential der HELP-Studie als RCT ist als niedrig anzusehen.

Die *post-hoc* Auswertung schließt die vor Studieneintritt dokumentierte C1-INH-Prophylaxe und die darunter dokumentierten HAE-Attackenraten ein und vergleicht diese im Sinne einer nicht-randomisierten vergleichenden Studie mit den doppelblind erhobenen Attackenraten unter doppelblind randomisierter Studienmedikation. Für die *post-hoc* Auswertung wird ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: HAE-Attacken****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Die Vortherapie der C1-INH-Prophylaxe erfolgte vor Studieneinschluss im realen Versorgungskontext, sodass von einer Kenntnis des Patienten und des Behandlers über die Therapie ausgegangen werden kann. Die Interventionsgruppen Lanadelumab (300 mg alle 2 bzw. alle 4 Wochen) erhielten doppelt verblindete Studienmedikation.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, G

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Die *post-hoc* Auswertung schließt die vor Studieneintritt im realen Versorgungskontext dokumentierten HAE-Attackenraten ein und vergleicht diese im Sinne einer nicht-randomisierten vergleichenden Studie mit den doppelblind erhobenen Attackenraten unter doppelblind randomisierter Studienmedikation. Für den *post-hoc* ausgewerteten Endpunkt HAE-Attacken wird ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

Tabelle 4-194 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die PATCH-Studie

Studie: PATCH

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (PATCH) (11)	A
Statistischer Analyseplan (PATCH) (12)	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

In der PATCH Studie wurden die patientenindividuellen Studiendaten der klinischen Studien CHANGE-3 (für C1-INH, Durchführung im Zeitraum 2006-2009) sowie der HELP-Studien (für Lanadelumab, HELP, HELP-OLE, Durchführung im Zeitraum 2016-2019) anhand einer Confounder-Adjustierung zur Generierung neuer vergleichender Evidenz herangezogen. Es wurden für beide Interventionsarme ein vergleichbarer Behandlungszeitraum definiert, sodass ein Parallelgruppendesign resultiert, wobei die zugrundeliegenden Datenerhebungen aber zu verschiedenen Zeiträumen erfolgten.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der PATCH-Studie vorgeschaltet wurde eine systematische Confounder-Identifikation durchgeführt (siehe Abschnitt 9 des Statistischen Analyseplans). Die einbezogenen klinischen Studiendatenbanken für CHANGE-3 (C1-INH) und die HELP-Studien (Lanadelumab) wurden erst nach abgeschlossener Confounder-Validierung mit klinischen Experten dahingehend untersucht, welche der Confounder im Rahmen der Studiendurchführung dokumentiert worden sind und demnach zur Adjustierung herangezogen werden konnten. Im Rahmen der PATCH-Studie wurden die Confounder Alter, Geschlecht, Abstammung, HAE-Attackenrate zu Baseline, Vorliegen chronischer Erkrankungen, Vorliegen psychischer Erkrankungen sowie Vorherige HAE-Langzeitprophylaxe zur Adjustierung herangezogen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Bei den in die Studie PATCH einbezogenen klinischen Studien handelt es sich um zwei Open-Label-Extensionsstudien (CHANGE-3 für C1-INH, N=120, und HELP-OLE für Lanadelumab, N=84), bei denen weder Arzt noch Patient verblindet waren.

Die für Lanadelumab einbezogene Studie HELP (N=27) wurde doppelblind durchgeführt, sodass ein Teil der Patienten und Prüfer unter Lanadelumab verblindet waren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Bei den in die Studie PATCH einbezogenen klinischen Studien handelt es sich um zwei Open-Label-Extensionsstudien (CHANGE-3 für C1-INH, N=120, und HELP-OLE für Lanadelumab, N=84), bei denen weder Arzt noch Patient verblindet waren.

Die für Lanadelumab einbezogene Studie HELP (N=27) wurde doppelblind durchgeführt, sodass ein Teil der Patienten und Prüfer unter Lanadelumab verblindet waren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der PATCH-Studie wurden neben der randomisierten doppelblind kontrollierten klinischen Phase-3-Studie HELP zwei unverblindete Extensionsstudien einbezogen, für die ein hohes Verzerrungspotenzial besteht. Daher wird für die PATCH-Studie insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: HAE-Attacken (Anzahl von HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken, HAE-Attackenfreiheit)****9. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Bei den in die Studie PATCH einbezogenen klinischen Studien handelt es sich um zwei Open-Label-Extensionsstudien (CHANGE-3 für C1-INH, N=120, und HELP-OLE für Lanadelumab, N=84), bei denen weder Arzt noch Patient hinsichtlich der Endpunkterhebung verblindet waren.

Die für Lanadelumab einbezogene Studie HELP (N=27) wurde doppelblind durchgeführt, sodass ein Teil der Patienten und Prüfarzte unter Lanadelumab hinsichtlich der Endpunkterhebung verblindet waren.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Nebenwirkungen**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Bei den in die Studie PATCH einbezogenen klinischen Studien handelt es sich um zwei Open-Label-Extensionsstudien (CHANGE-3 für C1-INH, N=120, und HELP-OLE für Lanadelumab, N=84), bei denen weder Arzt noch Patient hinsichtlich der Endpunkterhebung verblindet waren.

Die für Lanadelumab einbezogene Studie HELP (N=27) wurde doppelblind durchgeführt, sodass ein Teil der Patienten und Prüffärzte unter Lanadelumab hinsichtlich der Endpunkterhebung verblindet waren.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-195 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020)

Studie: Prospektive Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al, 2020)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Hahn et al, 2020 (29)	A
Hahn et al Studienbeschreibung (32)	B
Hahn et al Datentabelle (33)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

Für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Die prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) wurde im realen Versorgungskontext ohne Randomisierung oder Verblindung durchgeführt. Es wurde das Therapieergebnis unter 6-monatiger Lanadelumab-Behandlung verglichen mit den Resultaten der vorhergegangenen 6-monatigen C1-INH-Prophylaxe.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Es handelt sich um einen intraindividuellen (Vorher-Nachher) Vergleich, sodass von einer Vergleichbarkeit der Gruppen ausgegangen werden kann.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Die prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) wurde im realen Versorgungskontext ohne Randomisierung oder Verblindung durchgeführt. Die Patienten wurden vor Umstellung auf Lanadelumab aufgeklärt und nur bei Zustimmung eingeschlossen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Die prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) wurde im realen Versorgungskontext ohne Randomisierung oder Verblindung durchgeführt. Die Patienten wurden vor Umstellung auf Lanadelumab durch das Studienpersonal aufgeklärt und nur bei Zustimmung eingeschlossen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Nicht zutreffend.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: HAE-Attacken (Anzahl von HAE-Attacken)****13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Die prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) wurde im realen Versorgungskontext ohne Randomisierung oder Verblindung durchgeführt.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Nicht zutreffend.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Die prospektive klinische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Ulm (Hahn et al., 2020) wurde im realen Versorgungskontext ohne Randomisierung oder Verblindung durchgeführt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Nicht zutreffend.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/ unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
