

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lanadelumab (Takhzyro®)

Takeda GmbH

Modul 4 B

*Routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des
hereditären Angioödems (HAE) ab 2 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	11
4.2 Methodik	31
4.2.1 Fragestellung	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	35
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	38
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	39
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	40
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	44
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	50
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	51
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	53
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	54
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	55
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	57
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	58
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	58
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	63
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	65

4.3.2 Weitere Unterlagen.....	65
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	65
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	65
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	66
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	66
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	66
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	68
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	69
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	69
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	69
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	69
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	70
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	70
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen	72
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	72
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	72
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	73
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	73
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	73
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	74
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	74
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	74
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	74
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	92
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	92
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	92
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	92
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	93
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	93
4.6 Referenzliste.....	94
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	97
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	100
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	102
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	103
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	110

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten..... 113

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
Tabelle 4-2: Demografische Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Sicherheitspopulation).....	18
Tabelle 4-3: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Sicherheitspopulation).....	19
Tabelle 4-4: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie SPRING nach 26 und 52 Wochen (Sicherheitspopulation).....	22
Tabelle 4-5: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie SPRING (Sicherheitspopulation).....	25
Tabelle 4-6: Ergebnisse zur Sicherheit aus der Studie SPRING nach 26 Wochen und 52 Wochen (Sicherheitspopulation).....	27
Tabelle 4-7: Ergebnisse zur Sicherheit aus der Studie SPRING nach 26 Wochen und 52 Wochen nach Systemorganklasse (<i>system organ class</i> , SOC) und <i>Preferred Terms</i> (PT) (Sicherheitspopulation)	27
Tabelle 4-8: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – medizinischer Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	61
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	64
Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	64
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	66
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	67
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	67
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	67
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	68
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	70
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	70
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	70
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	73
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	73
Tabelle 4-35: Demografische Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Sicherheitspopulation).....	79
Tabelle 4-36: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Sicherheitspopulation).....	80
Tabelle 4-37: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie SPRING nach 26 und 52 Wochen (Sicherheitspopulation).....	83
Tabelle 4-38: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie SPRING (Sicherheitspopulation).....	87
Tabelle 4-39: Ergebnisse zur Sicherheit aus der Studie SPRING nach 26 Wochen und 52 Wochen (Sicherheitspopulation).....	88
Tabelle 4-40: Ergebnisse zur Sicherheit aus der Studie SPRING nach 26 Wochen und 52 Wochen nach Systemorganklasse (<i>system organ class</i> , SOC) und <i>Preferred Terms</i> (PT) (Sicherheitspopulation)	89
Tabelle 4-41: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	92

Tabelle 4-42 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .. 111

Tabelle 4-43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für
Studie <Studienbezeichnung> 114

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Auswertungszeiträume der klinischen Wirksamkeitsendpunkte	21
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	62
Abbildung 4-4: Auswertungszeiträume der klinischen Wirksamkeitsendpunkte	82

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	Body-Mass-Index
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
C1-INH-IV	C1-Esterase-Inhibitor intravenös
C1-INH-SC	C1-Esterase-Inhibitor subkutan
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EOS	End of study (Studienende)
EQ-5D(-Y)	European Quality of Life – 5 Dimensions (– Youth)
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (Register für klinische Studien, die seit 2004 mit Humanarzneimitteln in der Europäischen Union durchgeführt werden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Ggf.	Gegebenenfalls
HAARP	HAE Attack Assessment and Reporting Procedures
HAE	Hereditäres Angioödem
I.E.	Internationale Einheit
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
LTP	Long-term prophylaxis (Langzeitprophylaxe)
MCID	Minimal clinically important difference (minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl Patienten
n	Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scale
PedsQL-FIM	Pediatric Quality of Life Inventory™ Family Impact Module
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
q2wks	Once every 2 weeks (alle 2 Wochen)
q4wks	Once every 4 weeks (alle 4 Wochen)
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U.a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
Z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lanadelumab (Takhzyro®) für Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) (1). Die durch die Anwendungsgebietserweiterung vom 15.11.2023 hervorgerufene, nutzenbewertungsrelevante Fragestellung umfasst Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren, bei denen eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE mit Lanadelumab angewendet wird (2). Hierbei wird Lanadelumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bewertet (3, 4). Grundlage der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT). Für Erwachsene und Jugendliche im Alter ab 12 Jahren wurde bereits ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-681, Vorgangsnummer 2019-02-01-D-420) und demnach sind diese nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in einem Beratungsgespräch am 20.10.2021 (Beratungsanforderung 2021-B277) für das in diesem Dossier vorliegende Anwendungsgebiet von Lanadelumab eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zVT bestimmt, wobei im Rahmen einer klinischen Studie für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet werden: eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase Inhibitoren (C1-INH) (3). Folglich wird für die zVT, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, eine Langzeitprophylaxe (*Long-term prophylaxis*, LTP) mit einem C1-INH berücksichtigt.

Datenquellen

Im Rahmen einer systematischen Informationsbeschaffung konnten keine Studien identifiziert werden, die zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe geeignet sind. Die systematische Recherche umfasste sowohl die Suche nach prospektiv, direkt vergleichenden interventionellen Studien mit Lanadelumab und der zVT als auch prospektiv, vergleichende interventionelle Studien mit Lanadelumab, welche sich für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator eignen.

Grundlage der Zulassung war die offene, einarmige, nicht vergleichende, multizentrische, interventionelle Studie SPRING (NCT04070326, EudraCT number: 2018-002093-42) (5). Bei dieser handelt es sich um eine klinische Phase-3-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und klinischen Wirksamkeit von Lanadelumab zur routinemäßigen Prophylaxe von akuten Attacken des HAE bei pädiatrischen Patienten im Alter ab 2 bis < 12 Jahren. Mit dieser zugrundeliegenden Studie konnten erstmals positive Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit einer LTP für pädiatrische Patienten mit HAE ab 2 bis < 12 Jahren gezeigt werden (6).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Beantwortung der nutzenbewertungsrelevanten Fragestellung wurde systematisch nach prospektiven, vergleichenden interventionellen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lanadelumab recherchiert. Ziel der Recherche war es neben direkt vergleichenden Studien gegen den Komparator C1-INH als routinemäßige Prophylaxe, auch vergleichende Studien mit Lanadelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zu identifizieren, die sich für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Komparator (Brückenkompator) eignen. Die konkreten Ein- und Ausschlusskriterien hierzu sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studien-population	Patienten ab 2 bis < 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE (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	Vergleichs-therapie	Keine Einschränkungen		Es sollen alle potenziell relevanten Studien mit Lanadelumab in der vorliegenden Indikation identifiziert werden ^b
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Andere Endpunkte	Auswahl der Nutzen-dimensionen analog den Anforderungen des G-BA zur Nutzenbewertung gemäß § 5 Abs. 2 VerfO
5	Studientyp	Prospektive, vergleichende interventionelle Studien	Nicht prospektiv geplante Studien, nicht vergleichende Studien, nicht-interventionelle Studien, Register oder retrospektive Studien, Fallberichte, Fallserien, Tierstudien, PK-Studien systematische Reviews, Meta-Analysen und andere nicht-vergleichende 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
a: Studien, deren Ergebnisse auf der Internetseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. ClinicalTrials.gov) können im Rahmen der Studienregistersuche ebenfalls berücksichtigt werden. b: Hierzu zählen direkt vergleichende Studien, als auch Studien welche sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Komparator (Brückenkompator) eignen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Im Falle der ausschließlichen Identifikation von prospektiven, vergleichenden interventionellen klinischen Studien mit dem zu bewertenden Wirkstoff Lanadelumab, die sich für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Komparator (Brückenkompator) eignen, war geplant im Anschluss nach Studien mit der zVT, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung einer Langzeitprophylaxe mit C1-INH als geeigneten Komparator, zu recherchieren. Da für Lanadelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet weder eine direkt vergleichende noch andere vergleichende Studien vorliegen und so folglich kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden kann, wurde auf eine systematische Recherche nach Studien mit der zVT verzichtet.

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

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten keine geeigneten klinischen Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens von Lanadelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden, weder für einen direkten noch für einen potenziellen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zVT, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung einer Langzeitprophylaxe mit C1-INH als geeigneten Komparator. Eine Ableitung des Zusatznutzen in der vorliegenden Indikation und die damit einhergehende Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise sind somit nicht durchführbar.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es liegen keine komparativen klinischen Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zVT, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Im Rahmen einer klinischen Studie wird vom G-BA für die Therapie

nach ärztlicher Maßgabe eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitoren als geeigneter Komparator erachtet (3). Der Zusatznutzen ist auf Grundlage der verfügbaren klinischen Evidenz gemäß den Kriterien der vom G-BA durchgeführten Nutzenbewertung nicht belegbar (4).

Lanadelumab ist der erste Wirkstoff, der zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zugelassen wurde, basierend auf der positiven Entscheidung der Europäischen Kommission zur pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (2, 6). Der G-BA definiert als zVT eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, was den hohen therapeutischen Bedarf nach zugelassenen und somit als wirksam und sicher nachgewiesenen Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet belegt (3). Es soll daher an dieser Stelle darauf eingegangen werden, wie der medizinische Nutzen von Lanadelumab den therapeutischen Bedarf bei pädiatrischen HAE-Patienten ab 2 bis < 12 Jahren, bei denen eine LTP indiziert ist, decken kann.

Das HAE zeichnet sich durch charakteristische rekurrende, unvorhersehbare Attacken mit subkutanen oder mukosalen Ödemen aus, die meist die Haut, den Bauch und/oder die oberen Atemwege betreffen (7-9). Die Attacken sind für die Betroffenen entstellend und schmerzhaft. Im Bereich der oberen Atemwege und speziell im Kehlkopfbereich können HAE-Attacken aufgrund einer induzierten Asphyxie tödlich verlaufen (8-10). Insbesondere Kinder sind aufgrund ihrer anatomischen Gegebenheiten durch ein erhöhtes Erstickenrisiko gefährdet (11). Diese mit der Erkrankung assoziierten Gefahren und die Angst vor der nächsten, unvorhersehbaren Attacke bestimmt das Leiden der jungen Patienten mit HAE sowie der Angehörigen. Die Symptome von HAE treten in der Regel bereits in der frühen Kindheit auf und können sich durch lebensbedrohliche Attacken der oberen Atemwege manifestieren (8-10, 12, 13). Es wurde jedoch auch schon über klinische Manifestationen *in utero* berichtet (14). Anhand der vorliegenden Evidenz geht man derzeit davon aus, dass eine frühe symptomatische Manifestation mit einem schwereren klinischen Krankheitsverlauf assoziiert ist (15, 16). Durch die Unvorhersehbarkeit der Schwere, Dauer und Lokalisation der HAE-Attacken kommt es zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität. Die permanente Furcht vor neu auftretenden HAE-Attacken ist für betroffene Patienten als auch deren Angehörigen allgegenwärtig und wirkt sich direkt negativ auf die Lebensqualität aus (17). Darüber hinaus können HAE-Attacken bei Kindern ein erhebliches Hindernis für schulische Leistungen und körperliche Aktivitäten darstellen, was zu Angst und Depressionen führen kann und somit die Lebensqualität ebenso bedeutend beeinträchtigt (18-20). Zusätzlich zu den Einschränkungen der jungen Patienten selbst, sind auch Angehörige direkt oder indirekt von der Erkrankung betroffen. Pädiatrische Patienten mit HAE befinden sich regelhaft in der Obhut der Eltern bzw. Sorgeberechtigten, und die Betreuung in der Tagespflege oder Schule erfordert ein hohes Maß an Kenntnis über erste Anzeichen für Attacken sowie im Umgang damit. Eine erhöhte Betreuungsnotwendigkeit ergibt sich nicht nur im Fall von auftretenden Attacken. Eine Studie konnte einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Schwere der Attacke und den Fehltagen von Patienten und deren Angehörigen aufzeigen (21).

Die derzeitige therapeutische Behandlung des HAE umfasst neben einer bedarfsgerechten Akuttherapie, um Dauer sowie Schwere von akut auftretende HAE-Attacken zu reduzieren und Folgekomplikationen zu verringern, eine Kurz- und Langzeitprophylaxe zur Prävention von Attacken des HAE (10). Eine LTP ist indiziert bei einer hohen Krankheitsaktivität, einer verminderten Lebensqualität und einer unzureichenden Kontrolle der Erkrankung durch eine bedarfsgerechte Akuttherapie (10). Aktuell kommen bei pädiatrischen Patienten lediglich C1-INH für eine LTP in Betracht, was der G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2021-B-277) bestätigt hat (3). Als geeigneter klinischer Komparator zur Ableitung eines Zusatznutzens wurde hierbei eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-INH bestimmt (3).

Die aktuell vorhandenen C1-INH-Therapieoptionen sind allerdings nicht oder nur partiell für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Für Kinder mit HAE ab 2 bis < 6 Jahren existiert aktuell keine zugelassene LTP und somit fehlt diesen Patienten eine nachgewiesen sichere und wirksame prophylaktische Therapie. Die intravenöse Gabe von C1-INH (C1-INH-IV) steht HAE-Patienten zulassungskonform ab 6 Jahren zur Verfügung. Für Kinder mit HAE ab 6 Jahren und deren Familien stellt die LTP mit C1-INH-IV allerdings eine nicht zu unterschätzende therapeutische Herausforderung dar. Bei behandlungsbedürftigen jungen Patienten, insbesondere bei schwerer Krankheitsmanifestation, schränken die intravenöse Applikation (alle 3 oder 4 Tage), eine erschwerte Venenpunktion und eine potenziell vorhandene oder sich im Therapieverlauf entwickelnde Nadelphobie die Therapieinitiierung und -adhärenz stark ein. Eine weitere LTP-Option existiert mit dem subkutan zu applizierenden C1-INH (C1-INH-SC). C1-INH-SC ist jedoch erst ab 12 Jahren zugelassen und der Einsatz dieser Therapieoption ist daher für Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eingeschränkt. Mit einem Dosierungsintervall zweimal die Woche und mit großen Injektionsvolumina von bis zu 4 ml aufgrund einer körpertgewichtsadjustierten Dosierung stellt C1-INH-SC ebenso eine substanzielle therapeutische Herausforderung für die Patienten dar. Es ist somit zu konstatieren, dass insbesondere für Kinder mit HAE ab 2 bis < 6 Jahren eine therapeutische Lücke besteht, da alle bisher verfügbaren LTP nur in einer zulassungsüberschreitenden *Off-Label*-Behandlung zum Einsatz kommen können. Es existiert folglich ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf an effektiven und sicheren Optionen für pädiatrische Patienten < 6 Jahre. Durch die Nachteile der C1-INH-IV-Therapie besteht zudem der medizinische Bedarf für alternative Optionen zur LTP mit einer einfacheren Anwendung und selteneren Applikation für Kinder mit HAE ab 6 bis < 12 Jahren.

Vor der Zulassung von Lanadelumab basierte die Therapieentscheidung neben patientenindividuellen Präferenzen lediglich auf Fallberichten/Fallserien, Expertenmeinungen und der praktischen Erfahrung der HAE-Spezialisten. Der Einsatz von Lanadelumab in der Behandlung von jugendlichen und erwachsenen HAE-Patienten hat sich seit der Zulassung 2018 in der klinischen Praxis bereits bewährt und etabliert (22, 23). Mit der Zulassungserweiterung von Lanadelumab steht nun betroffenen Kindern zwischen 2 und < 12 Jahren erstmals eine wissenschaftlich untersuchte, wirksame und sichere subkutane Therapie mit deutlich reduzierter Therapielast durch eine verminderte Applikationshäufigkeit in dieser Indikation zur Verfügung (6).

Zulassungsstudie SPRING (SHP643-301)

Die offene, einarmige, multizentrische klinische Phase-3-Studie SPRING (SHP643-301; NCT04070326, EudraCT number: 2018-002093-42) evaluierte die Sicherheit, Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik (PD), klinische Wirksamkeit sowie den Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Lanadelumab zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Patienten ab 2 bis < 12 Jahren (5, 24).

Insgesamt wurden 24 Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings rekrutiert und gemäß den Einschlusskriterien mit einer dokumentierten Diagnose eines HAE (Typ I oder II) und einer historischen HAE-Attackenrate von mindestens einer Attacke pro 3 Monate untersucht. Nach dem Screening verblieben 21 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis Lanadelumab erhielten.

Die Studie beinhaltete einen initialen bis zu 12-wöchigen Beobachtungszeitraum vor der ersten Dosis der Studienintervention, in dem eine ggf. erhaltene vorherige LTP zu Beginn des Beobachtungszeitraums abzusetzen war. Die in diesem Zeitraum erhobene HAE-Attackenrate diente als Ausgangswert zu Studienbeginn (Baseline). Patienten, für die während des 12-wöchigen Beobachtungszeitraums mehr als eine HAE-Attacke (≥ 1 Attacke pro 3 Monate) dokumentiert und die gemäß den Studienkriterien weiterhin als geeignet bewertet wurden, traten im Anschluss in den 52-wöchigen Behandlungszeitraum mit Lanadelumab ein. Patienten, die bereits nach 4 Wochen im Beobachtungszeitraum eine HAE-Attacke entwickelten, oder mehr als 2 HAE-Attacken in den ersten 2 Wochen im Beobachtungszeitraum erlebten, wechselten direkt in den 52-wöchigen Lanadelumab-Behandlungszeitraum. Der Behandlungszeitraum von insgesamt 52 Wochen unterteilte sich in einen 26-wöchigen Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182) und einen weiteren, konsekutiven 26-wöchigen Behandlungszeitraum B (Tag 183 bis Tag 364). Im Behandlungszeitraum A erhielten die Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren 150 mg Lanadelumab alle 2 Wochen (q2wks) und konnten im Behandlungszeitraum B das Dosierungsschema beibehalten. Falls die Krankheitsaktivität im Behandlungszeitraum A mit Lanadelumab ausreichend kontrolliert wurde, konnte im Behandlungszeitraum B optional nach Ermessen des Prüfarztes auf eine Dosis von 150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen (q4wks) gewechselt werden. Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren erhielten sowohl im Behandlungszeitraum A als auch im konsekutiven Behandlungszeitraum B eine fixe Dosierung von 150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen. Weitere Dosierungsmodifikationen konnten nach dem Ermessen des Prüfarztes in Betracht gezogen werden. Lanadelumab wurde vom Studienpersonal in der Klinik subkutan verabreicht. Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren konnten sich die Dosis unter elterlicher Aufsicht nach einer Schulung selbst applizieren, während dies bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren nicht möglich war. Ein Elternteil/Betreuer war jedoch nach einer Schulung hierzu befugt. Nach Abschluss des gesamten 52-wöchigen Behandlungszeitraums wurden die Patienten je nach Dosierungsschema von 150 mg Lanadelumab (q2wks oder q4wks) für weitere 2 bzw. 4 Wochen nachbeobachtet, was das Studienende (*end of study*, EOS) darstellte. Während des gesamten Behandlungszeitraums von 52 Wochen wurden akut auftretende HAE-Attacken individuell klinisch adäquat mittels bedarfsgerechter Akuttherapie durch den Prüfarzt

behandelt. Andere Therapien zur LTP des HAE, potenziell HAE-Attacken induzierende Substanzen (wie z.B. *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE)-Inhibitoren) oder experimentelle Wirkstoffkandidaten und Medizinprodukte wurden im Rahmen der Studie nicht erlaubt.

Das Studiendesign der SPRING-Studie zur Evaluation der Sicherheit, PK und klinischer Wirksamkeit von Lanadelumab als LTP bei pädiatrischen HAE-Patienten ab 2 bis < 12 Jahren wurde konzeptionell an die zulassungsbegründende klinische Phase-3-Studie von Lanadelumab bei jugendlichen und erwachsenen HAE-Patienten (HELP-Studie, NCT02586805) sowie ihre Extensionsstudie (HELP-OLE, NCT02741596) zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Lanadelumab angelehnt (25, 26). Im Gegensatz zur zulassungsrelevanten HELP-Studie für jugendliche und erwachsene HAE-Patienten handelte es sich bei der SPRING-Studie um eine offene, nicht-kontrollierte Studie. Da es keine Hinweise für bedeutende Unterschiede in der Ätiologie und Pathophysiologie des HAE nach Alter gibt und die klinische Ausprägung des HAE bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten kongruent ist, wurde davon ausgegangen, dass die Wirksamkeit von Lanadelumab bei pädiatrischen Patienten bei vergleichbarer Wirkstoff-Exposition gleichwertig ist (27, 28). Unter zusätzlicher Berücksichtigung der Unterschiede bei der Körpergewichtsverteilung wurde mit Hilfe eines Populations-PK-Modells für Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einer Fixdosierung von 150 mg Lanadelumab alle 2 Wochen und für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren mit einer Fixdosierung von 150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen eine vergleichbare Wirkstoff-Exposition berechnet, wie jene, die bei Jugendlichen und Erwachsenen mit 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen gemessen wurde (6). Darüber hinaus wurde in der SPRING-Studie eine optionale Verlängerung des Dosierungsintervalls von alle 2 auf alle 4 Wochen (q2wks auf q4wks) angeboten, wenn die Krankheitsaktivität der pädiatrischen Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes gut kontrolliert waren (im Behandlungszeitraum A über 26 Wochen attackenfrei). Ausschlaggebend hierfür war die gewonnene Erkenntnis aus der klinischen Versorgungspraxis, dass eine Ausweitung des Injektionsintervalls bei gleichbleibend verlässlicher Krankheitskontrolle mit einem erheblichen Gewinn an Lebensqualität für die Betroffenen assoziiert ist (22, 23).

Von den 21 Patienten, die mindestens eine Dosis Lanadelumab erhielten, wurden aufgrund des Alters zu Studienbeginn 17 Patienten dem Dosierungsintervall 150 mg Lanadelumab q2wks und 4 Patienten dem Dosierungsintervall 150 mg Lanadelumab q4wks zugeordnet. Die wesentlichen demografischen Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst (24).

Tabelle 4-2: Demografische Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Sicherheitspopulation)

Merkmal	6 bis < 12 Jahre N = 17	2 bis < 6 Jahre N = 4	Total N = 21
Alter (Jahre)			
Mittel (SD)	8,68 (1,39)	4,45 (0,84)	7,88 (2,13)
Median (min; max)	8,90 (6,0; 10,9)	4,50 (3,5; 5,3)	8,70 (3,5; 10,9)
Geschlecht, n (%)			
weiblich	10 (58,8)	2 (50)	12 (57,1)
männlich	7 (41,2)	2 (50)	9 (42,9)
Abstammung, n (%)			
asiatisch	1 (5,9)	0	1 (4,8)
schwarz	0	0	0
kaukasisch	16 (94,1)	4 (100,0)	20 (95,2)
Geografische Region, n (%)			
USA	12 (70,6)	1 (25,0)	13 (61,9)
Kanada	1 (5,9)	1 (25,0)	2 (9,5)
Europa	4 (23,5)	2 (50,0)	6 (28,6)
Körpergewicht (kg)			
Mittel (SD)	34,69 (12,48)	20,35 (3,27)	31,96 (12,63)
Median (min; max)	31,05 (19,6; 63,3)	21,05 (15,8; 23,5)	29,93 (15,8; 63,3)
Körpergröße (cm)			
Mittel (SD)	134,08 (12,21)	110,78 (6,60)	129,64 (14,62)
Median (min; max)	133,30 (110,0; 157,5)	112,25 (101,6; 117,0)	132,00 (101,6; 157,5)
BMI (kg/m ²) ^a			
Mittel (SD)	18,89 (4,44)	16,50 (1,44)	18,44 (4,12)
Median (min; max)	17,83 (14,1; 30,5)	16,23 (15,3; 18,2)	17,56 (15,3; 30,5)
Vorherige, beendete LTP ^b , n (%)			
ja	5 (29,4)	0	5 (23,8)
nein	12 (70,6)	4 (100)	16 (76,2)
LTP vor Eintritt in den Beobachtungszeitraum ^c , n (%)			
C1-INH	2 (11,8)	1 (25,0)	3 (14,3)
Androgene	0	0	0
Antifibrinolytika	0	0	0
Keine LTP	15 (88,2)	3 (75,0)	18 (85,7)
a: Der BMI wurde berechnet als [Gewicht(kg)/Größe(m)²]. b: Anhand eines Fallberichtsformulars wurde ermittelt, ob ein Patient nach eigenen Angaben vor Beginn des Beobachtungszeitraums eine LTP erhalten und beendet hat. c: Anhand eines Fallberichtsformulars wurde, präspezifiziert nach dem Algorithmus des statistischen Analyseplans, die jeweilige Kategorie der vorherigen und aktuellen LTP bestimmt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die wesentlichen krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in Tabelle 4-3 abgebildet (24).

Tabelle 4-3: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Sicherheitspopulation)

Merkmal	6 bis < 12 Jahre N = 17	2 bis < 6 Jahre N = 4	Total N = 21
Alter zu Krankheitsbeginn (Jahre)			
Mittel (SD)	3,5 (2,85)	2,0 (1,41)	3,2 (2,68)
Median (min; max)	3,0 (0; 9)	1,50 (1; 4)	2,0 (0; 9)
HAE-Subtyp, n (%)			
Typ I	16 (94,1)	4 (100)	20 (95,2)
Typ II	0	0	0
nicht spezifiziert	1 (5,9)	0	1 (4,8)
Vorherige laryngeale Attacken, n (%)			
ja	4 (23,5)	1 (25,0)	5 (23,8)
nein	13 (76,5)	3 (75,0)	16 (76,2)
Primärlokalisation der Attacken ^a , n (%)			
peripher	5 (29,4)	2 (50,0)	7 (33,3)
abdominal	11 (64,7)	2 (50,0)	13 (61,9)
laryngeal	1 (5,9)	0	1 (4,8)
Anzahl der Attacken in den letzten 12 Monaten (n)			
Mittel (SD)	15,2 (12,64)	17,0 (24,01)	15,5 (14,66)
Median (min; max)	15,0 (1; 56)	5,5 (4; 53)	12,0 (1; 56)
Schwere der Attacken ^b in den letzten 12 Monaten, n (%)			
mild	1 (5,9)	1 (25,0)	2 (9,5)
moderat	13 (76,5)	3 (75,0)	16 (76,2)
schwer	3 (17,6)	0	3 (14,3)
Baseline-Attackenrate (Attacken/Monat) ^c			
Mittel (SD)	1,84 (1,65)	1,86 (1,03)	1,84 (1,53)
Median (min; max)	1,12 (0,6; 6,7)	1,72 (0,8; 3,3)	1,44 (0,6; 6,7)
a: Patienten konnten in ≥ 1 Kategorie gezählt werden. b: Der Schweregrad der HAE-Attacke wurde von der Prüfstelle anhand der nach HAE Attack Assessment and Reporting Procedures (HAARP) festgelegten Definitionen bestimmt (mild: vorübergehendes oder leichtes Unbehagen; moderat: leichte bis mäßige Einschränkung der Aktivität, möglicherweise ist etwas Hilfe erforderlich; schwer: starke Einschränkung der Aktivität, Hilfe erforderlich) c: Die Baseline-Attackenrate ist der Ausgangswert zu Studienbeginn und wurde für jeden Patienten berechnet als die Anzahl der HAE-Attacken während des Beobachtungszeitraums dividiert durch die Anzahl der Tage, die der jeweilige Patient im Beobachtungszeitraum verbracht hat, multipliziert mit 28 Tagen. Ein Monat wurde als 28 Tage definiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Das primäre Ziel der Studie war die Evaluation der Sicherheit und der PK von Lanadelumab bei pädiatrischen Patienten ab 2 bis < 12 Jahren u.a. durch die Beurteilung von unerwünschten Ereignissen (UE), einschließlich schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und schweren unerwünschten Ereignissen (24). Der Schweregrad des jeweiligen UE wurde gemäß der pädiatrischen Toxizitätstabelle der *Division of Microbiology and Infectious Diseases* (DMID) bestimmt (24, 29).

Die Bewertung der klinischen Wirksamkeitsendpunkte von Lanadelumab zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE wurde als sekundäres Studienziel definiert (24). In diesem stellte die normalisierte Anzahl der vom Prüfarzt bestätigten HAE-Attacken innerhalb des 52-wöchigen Behandlungszeitraums den primären klinischen Wirksamkeitsendpunkt dar. Weitere erhobene klinische Endpunkte umfassten u.a. die normalisierte Anzahl der vom Prüfarzt bestätigten HAE-Attacken, die eine Akuttherapie erforderten, die normalisierte Anzahl der vom Prüfarzt bestätigten moderaten bis schweren HAE-Attacken, die normalisierte Anzahl der vom Prüfarzt bestätigten HAE-Attacken mit hoher Morbidität und das Erreichen einer HAE-Attackenfreiheit. Die normalisierte Anzahl der vom Prüfarzt bestätigten HAE-Attacken wurde als monatliche Attackenrate angegeben, operationalisiert als die Anzahl der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während eines jeweiligen Beobachtungszeitraums dividiert durch die Anzahl der Tage des jeweiligen Beobachtungszeitraums, multipliziert mit 28 Tagen. Ein Monat wurde als 28 Tage definiert. Anhand der nach *HAE Attack Assessment and Reporting Procedures* (HAARP) festgelegten Definitionen wurde der Schweregrad einer HAE-Attacke nach mild (vorübergehendes oder leichtes Unbehagen), moderat (leichte bis mäßige Einschränkung der Aktivität, möglicherweise ist etwas Hilfe erforderlich) und schwer (starke Einschränkung der Aktivität, Hilfe erforderlich) kategorisiert. Eine HAE-Attacke mit hoher Morbidität wurde festgelegt als jede HAE-Attacke, die entweder schwerwiegend war und zu einem Krankenhausaufenthalt führte, die hämodynamisch signifikant war (systolischer Blutdruck < 90, erforderte intravenöse Hydratation oder verbunden mit Synkope oder Beinahe-Synkope) oder die eine laryngeale HAE-Attacke war. Die klinischen Wirksamkeitsendpunkte wurden jeweils separat für die folgenden Beobachtungszeiträume ausgewertet (siehe Abbildung 4-1):

- Behandlungszeitraum insgesamt (Tag 0 bis Tag 364),
- Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182),
- Behandlungszeitraum B (Tag 183 bis Tag 364),
- Zeitraum des angenommenen Fließgleichgewichts (*Steady-State*) während des Behandlungszeitraums insgesamt (Tag 70 bis Tag 364),
- Zeitraum des angenommenen Fließgleichgewichts (*Steady-State*) während des Behandlungszeitraums A (Tag 70 bis Tag 182).

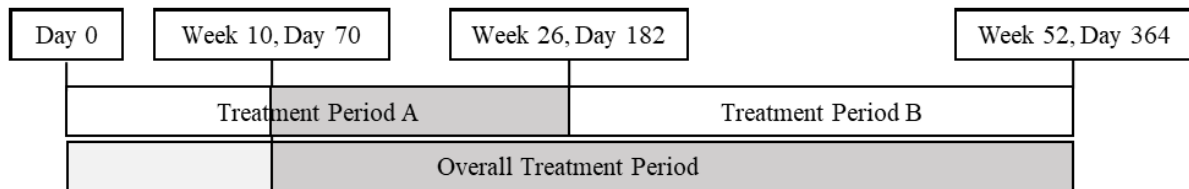


Abbildung 4-1: Auswertungszeiträume der klinischen Wirksamkeitsendpunkte

Des Weiteren war ein exploratives Ziel der Studie, den Effekt von Lanadelumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu bewerten (24). Dies wurde untersucht mit Hilfe der Fragebögen *Parent or Caregiver Proxy Report of Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL), einem generischen Instrument zur Messung der Lebensqualität pädiatrischer Patienten mit chronischen Erkrankungen, *Family Impact Module* (FIM) des PedsQL, um die Belastung der Eltern/Pflegeperson und der Familie zu erfassen und *European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) Youth* (EQ-5D-Y), einem generischen Proxy-Instrument zur Messung des Gesundheitszustands.

Von den 21 Patienten, die mindestens eine Studienintervention erhielten, schlossen insgesamt 20 Patienten (95,2 %) sowohl den Behandlungszeitraum A als auch den Behandlungszeitraum B und somit den kompletten Behandlungszeitraum der Studie ab. Ein Patient (4,8 %) im Alter von 2 bis < 6 Jahren brach die Studie nach weniger als 12 Wochen an Tag 32 im Behandlungszeitraum A vorzeitig ab, weil die Eltern bzw. die Erziehungsberechtigten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme widerriefen.

Für die Beschreibung des medizinischen Nutzens von Lanadelumab in der vorliegenden Indikation werden hiernach die wesentlichen und relevanten Studienendpunkte nach 26 Wochen (Behandlungszeitraum A, Tag 0 bis Tag 182) und 52 Wochen (Behandlungszeitraum insgesamt, Tag 0 bis Tag 364) präsentiert (24). Dabei werden die Studienendpunkte insgesamt für alle Patienten der SPRING-Studie sowie sofern verfügbar separat nach dem jeweiligen Dosierungsschema dargestellt. Alle Auswertungen basieren auf der Sicherheitspopulation, die definiert war als die Anzahl der eingeschlossenen Patienten, die eine Dosis von Lanadelumab erhielten.

Die wesentlichen relevanten Ergebnisse zur Beurteilung der Wirksamkeit sind im Folgenden abgebildet.

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Tabelle 4-4: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie SPRING nach 26 und 52 Wochen (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Lanadelumab 150 mg q2wks N = 17	Lanadelumab 150 mg q4wks N = 4	Lanadelumab Total N = 21	Lanadelumab Total N = 21 ^a
	Woche 26			Woche 52
Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken				
Monatliche Attackenrate zu Baseline ^b MW (SD)	1,84 (1,65)	1,86 (1,03)	1,84 (1,53)	
Monatliche Attackenrate ^c MW (SD)	0,08 (0,21)	0,15 (0,31)	0,10 (0,22)	0,08 (0,16)
MWD (SD) / Prozentuale Veränderung	-1,75 (1,63) / - 93,4	-1,71 (0,77) / - 95,3	-1,75 (1,48) / - 93,8	-1,76 (1,49) / - 94,8
Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken, die eine Akuttherapie erforderten				
Monatliche Attackenrate zu Baseline ^b MW (SD)	1,41 (1,82)	0,81 (1,63)	1,30 (1,76)	
Monatliche Attackenrate ^c MW (SD)	0,07 (0,18)	0,15 (0,31)	0,09 (0,20)	0,07 (0,16)
MWD (SD) / Prozentuale Veränderung	-1,34 (1,77) / - 93,3	-0,66 (1,32) / - 81,1	-1,21 (1,69) / - 92,5	-1,23 (1,71) / - 93,4
Anzahl Prüfarzt-bestätigter moderater bis schwerer HAE-Attacken				
Monatliche Attackenrate zu Baseline ^b MW (SD)	1,32 (1,38)	1,06 (0,92)	1,27 (1,29)	
Monatliche Attackenrate ^c MW (SD)	0,07 (0,18)	0,15 (0,31)	0,09 (0,20)	0,08 (0,16)
MWD (SD) / Prozentuale Veränderung	-1,25 (1,36) / - 98,7	-0,90 (0,76) / - 89,5	-1,18 (1,26) / - 97,0	-1,19 (1,26) / - 96,8
Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken mit hoher Morbidität				
Monatliche Attackenrate zu Baseline ^b	0,16 (0,31)	0,16 (0,33)	0,16 (0,30)	

Endpunkt	Lanadelumab 150 mg q2wks N = 17	Lanadelumab 150 mg q4wks N = 4	Lanadelumab Total N = 21	Lanadelumab Total N = 21 ^a
	Woche 26			Woche 52
MW (SD)				
Monatliche Attackenrate ^c MW (SD)	0,00 (0,00)	0,04 (0,08)	0,01 (0,03)	0,01 (0,03)
MWD (SD) / Prozentuale Veränderung	-0,16 (0,31) / - 100,0	-0,12 (0,25) / - 76,4	-0,16 (0,29) / - 95,3	-0,16 (0,29) / - 95,2
Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit				
n (%)	14 (82,4)	3 (75,0)	17 (81,0)	16 (76,2)
a: Von den 17 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die ursprünglich Lanadelumab 150 mg q2wks im Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182) erhielten, wurden 7 Patienten während des Behandlungszeitraums B (Tag 183 bis Tag 364) auf q4wks umgestellt. Von den 4 Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren, die ursprünglich Lanadelumab 150 mg q4wks im Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182) erhielten, wurde ein Patient während des Behandlungszeitraums B (Tag 183 bis Tag 364) auf q2wks umgestellt. b: Die monatliche Baseline-Attackenrate ist der Ausgangswert zu Studienbeginn und wurde für jeden Patienten berechnet als die Anzahl der HAE-Attacken während des Beobachtungszeitraums dividiert durch die Anzahl der Tage, die der jeweilige Patient im Beobachtungszeitraum verbracht hat, multipliziert mit 28 Tagen. Ein Monat wurde als 28 Tage definiert. c: Die monatliche Attackenrate wurde für jeden Patienten berechnet als die Anzahl der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während des Beobachtungszeitraums A von 26 Wochen bzw. des gesamten Beobachtungszeitraums von 52 Wochen dividiert durch die Anzahl der Tage, die der jeweilige Patient im Beobachtungszeitraum A von 26 Wochen bzw. des gesamten Beobachtungszeitraums von 52 Wochen verbracht hat, multipliziert mit 28 Tagen. Bei Patienten mit Änderung des Dosierungsintervalls im Anschluss an den Beobachtungszeitraum A wurde die monatliche Attackenrate anhand der Anzahl der HAE-Attacken berechnet, die während des jeweiligen Dosierungsschemas auftraten, dividiert durch die Anzahl der Tage, die der jeweilige Patient im jeweiligen Dosierungsschema verbracht hat, multipliziert mit 28 Tagen. Ein Monat wurde als 28 Tage definiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

In der SPRING-Studie zeigten die mit Lanadelumab behandelten Patienten nach 26 Wochen eine mittlere Attackenrate von 0,10 Attacken/Monat gegenüber 1,84 Attacken/Monat zu Studienbeginn (Baseline), was einer Reduktion um 93,8 % entspricht. Ein vergleichbarer Effekt konnte sowohl für die Patienten, die 150 mg Lanadelumab q2wks erhielten, mit einer prozentualen Veränderung der mittleren Attackenrate von - 93,4 % (mittlere Attackenrate von 1,84 auf 0,08 Attacken/Monat) als auch für die Patienten, die 150 mg Lanadelumab q4wks erhielten, mit einer prozentualen Veränderung der mittleren Attackenrate von - 95,3 % (mittlere Attackenrate von 1,86 auf 0,15 Attacken/Monat) beobachtet werden. Für alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte wurden ähnliche Ergebnisse registriert, die allesamt eine konsistente Verbesserung insgesamt und für beide Studienarme nach 26 Wochen mit ähnlichen Effektstärken gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn demonstrierten. Insgesamt waren 17 von 21 Patienten (81,0 %; 3 von 4 Patienten unter q4wks; 14 von 17 Patienten unter q2wks)

nach 26 Wochen unter Lanadelumab attackenfrei. Die erzielten Lanadelumab-vermittelten Effekte nach 26 Wochen sind vergleichbar mit den Ergebnissen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten, die in der HELP-Studie 300 mg Lanadelumab q2wks über 26 Wochen erhielten. Hier konnte eine Reduktion der mittleren Attackenrate von 87 % gegenüber Placebo gezeigt werden (25).

Zusätzlich dargestellt werden die Studiendaten zur Wirksamkeit nach 52 Wochen. Für insgesamt 7 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren wurde das Dosierungsintervall von q2wks auf q4wks reduziert, während hingegen für einen Patient im Alter von 2 bis < 6 Jahren das Dosierungsintervall von q4wks auf q2wks angepasst wurde. Zum Zeitpunkt des Wechsels war dieser Patient 6 Jahre alt.

Nach 52-wöchiger Behandlung bestätigte sich eine anhaltende Wirksamkeit von Lanadelumab zur Prophylaxe von HAE-Attacken. Die mittlere Attackenrate konnte unter Lanadelumab von 1,84 Attacken/Monat zu Beginn der Studie (Baseline) um 94,8 % auf 0,08 Attacken/Monat gesenkt werden. Darüber hinaus zeigten die mit Lanadelumab behandelten Patienten eine gleichermaßen deutliche Verbesserung in der Anzahl von HAE-Attacken, die eine Akuttherapie erforderten, der Anzahl moderater bis schwerer HAE-Attacken sowie der Anzahl von HAE-Attacken mit hoher Morbidität im Vergleich zu Studienbeginn. Das heißt die Lanadelumab-induzierte Reduktion der HAE-Attacken insgesamt überträgt sich im Ausmaß ebenso auf die Reduktion schwerer HAE-Attacken und HAE-Attacken mit hoher Morbidität inkl. Kehlkopfattacken. Insgesamt 16 Patienten (76,2 %) wiesen während des gesamten Behandlungszeitraums von 52 Wochen eine HAE-Attackenfreiheit auf und waren somit vollständig kontrolliert. Dies unterstreicht insbesondere auch im Hinblick auf schwere und potenziell lebensbedrohliche laryngeale HAE-Attacken die nachhaltige Wirksamkeit von Lanadelumab als LTP bei pädiatrischen HAE-Patienten ab 2 bis < 12 Jahren.

Die Studienergebnisse für die Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden nachfolgend beschrieben. Diese wurden in der SPRING-Studie mit Hilfe des PedsQL in Kombination mit dem PedsQL-FIM bewertet. Das PedsQL ist ein etabliertes Messinstrument, welches zuvor bereits zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von HAE-Patienten eingesetzt wurde (20, 30, 31). Es wird in 4 Dimensionen die körperliche Funktionalität (8 Items), die emotionale Funktionalität (5 Items), die soziale Funktionalität (5 Items) und die schulische Funktionalität (3 bzw. 5 Items) gemessen. Für Kleinkinder im Alter von 2 bis 4 Jahren wird hierbei die schulische Funktionalität auf Basis der Angaben der Eltern in 3 Items bestimmt, während für Kinder im Alter von 5 bis 7 Jahren und Kinder im Alter von 8 bis 12 Jahren diese mit Hilfe von 5 Items durch die Befragung der Kinder ermittelt wird (32). Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 0 bis 4 (0 = nie Probleme, 1 = fast nie Probleme, 2 = manchmal Probleme, 3 = oftmals Probleme, 4 = fast immer Probleme). Anschließend werden die Werte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Gesamtskalenwert eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeutet. Eine Veränderung von 4,5 Punkten auf der Gesamtskala gilt als minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (*minimal clinically important difference*, MCID). In der SPRING-Studie wurden die altersspezifischen Versionen des PedsQL auf der Grundlage des Alters der inkludierten

Patienten bei Studieneinschluss verwendet. Das separate Modul des *Pediatric Quality of Life Inventory*™, das PedsQL-FIM dient der Erhebung der Belastung für die jeweilige Pflegeperson bzw. der Eltern von betroffenen Kindern mit chronischen Erkrankungen. Insgesamt umfasst der PedsQL-FIM 36 Fragen mit jeweils 6 Skalen zur Messung der Dimensionen der von den Eltern angegebenen körperlichen Funktionalität (6 Items), der emotionalen Funktionalität (5 Items), der sozialen Funktionalität (4 Items), der kognitiven Funktionalität (5 Items), der Kommunikation (3 Items) und der Sorgen (5 Items); sowie 2 Skalen zur Messung der von den Eltern angegebenen Funktionalität der Familie/Alltagsaktivitäten (3 Items) und familiäre Beziehungen (5 Items). Die Bewertung der Items erfolgt analog zum Kernmodul (PedsQL) mit einer Likert-Skala von 0 bis 4 Punkten und einer anschließenden Transformation in eine 0 bis 100 Skala, wobei 100 den bestmöglichen Zustand repräsentiert (33).

Darüber hinaus wurde im Rahmen der SPRING-Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-Y (Jugendversion des EQ-5D) erhoben. Der EQ-5D-Y ist ein speziell für Kinder und Jugendliche ab 8 Jahren entwickeltes standardisiertes Instrument für den Gesundheitszustand, das 5 Dimensionen umfasst (Mobilität, Selbstversorgung, übliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depression) und einer visuellen Analogskala (VAS) von 20 cm für den allgemeinen Gesundheitszustand. Die Studienteilnehmer bewerteten dazu selbstständig ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100. Ein höherer Wert auf dem EQ-5D-Y zeigt einen besseren allgemeinen Gesundheitszustand an. Für Kinder, die nicht in der Lage sind, ihren Gesundheitszustand selbstständig zu beurteilen, existieren zwei Proxy Versionen des EQ-5D-Y, die von geeigneten Pflege- oder Bezugspersonen zur Einschätzung des Gesundheitszustandes des Patienten verwendet werden können. In Version 1 wird der Gesundheitszustand des Kindes allein aus Sicht der Pflege- oder Bezugsperson erfasst und in Version 2 aus der Sicht des Patienten selbst durch die Pflege- oder Bezugsperson geschätzt.

Tabelle 4-5: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie SPRING (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Baseline		Studienende ^a		Veränderung	
	n	MW (SEM ^b)	n	MW (SEM ^b)	n	MWD (SEM) / MCID ^c erreicht, n (%)
PedsQL Gesamtscore						
Kinder 8 bis 12 Jahre	12	78,71 (3,53)	13	91,56 (2,89)	12	14,31 (3,38) / 9 (69,2)
Kinder 5 bis 7 Jahre	6	67,86 (4,67)	5	95,24 (4,47)	5	30,00 (8,30) / 4 (80,0)
Kleinkinder 2 bis 4 Jahre	2	63,75 (3,75)	2	94,38 (5,63)	2	30,63 (9,38) / 2 (100,0)
PedsQL-FIM Gesamtscore						
Kinder 8 bis 12 Jahre	13	81,04 (3,78)	13	94,39 (2,10)	13	13,35 (2,96)

Endpunkt	Baseline		Studienende ^a		Veränderung	
	n	MW (SEM ^b)	n	MW (SEM ^b)	n	MWD (SEM) / MCID ^c erreicht, n (%)
Kinder 5 bis 7 Jahre	6	61,81 (5,92)	5	95,97 (2,92)	5	34,31 (8,08)
Kleinkinder 2 bis 4 Jahre	2	62,85 (23,26)	2	78,82 (19,10)	2	15,97 (4,17)
Total	21	73,81 (3,82)	20	93,23 (2,33)	20	18,85 (3,37)
EQ-5D-Y-VAS						
Lanadelumab 150 mg q2wks	17	95,0 (71 – 100)	17	97,8 (85 – 100)		n. b.
Lanadelumab 150 mg q4wks	3	86,7 (85 – 90)	3	95,7 (95 – 97)		n. b.
Total	20	93,8 (71 – 100)	20	97,5 (85 – 100)		n. b.
a: Studienende: nach Abschluss des gesamten 52-wöchigen Behandlungszeitraums wurden die Patienten je nach Dosierungsschema von 150 mg Lanadelumab (q2wks oder q4wks) für weitere 2 bzw. 4 Wochen nachbeobachtet, was das Studienende darstellt. b: Min, max statt SEM bei EQ-5D-Y-VAS c: MCID (nur definiert für PedsQL): eine Veränderung von mindestens 4,5 Punkten auf der Gesamtskala Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Beginn der SPRING-Studie (Baseline) betrug der mittlere PedsQL-Gesamtscore 78,71 bei Kindern von 8 bis < 12 Jahre, 67,86 bei Kindern von 5 bis 7 Jahre und 63,75 bei Kleinkindern von 2 bis 4 Jahre. Aus dem mittleren PedsQL-Gesamtscore zu Studienende geht eine Verbesserung der Lebensqualität der Kinder durch die Behandlung mit Lanadelumab hervor. Der mittlere PedsQL-Gesamtscore erhöhte sich unter Lanadelumab bei den Kindern von 8 bis < 12 Jahren um 14,31 Punkte, bei den Kindern von 5 bis 7 Jahren um 30,00 Punkte und bei den Kleinkindern von 2 bis 4 Jahre um 30,63 Punkte. Somit konnte der minimale klinisch bedeutsame Unterschied (*minimum clinically important difference*, MCID) von 4,5 Punkten für jede Altersgruppe erreicht werden (32). Bis Studienende konnte bei 9 von 13 der Kinder von 8 bis < 12 Jahre (69,2 %), bei 4 von 5 der Kinder von 5 bis 7 Jahre (80,0 %) und bei 2 von 2 der Kleinkinder von 2 bis 4 Jahre (100 %) eine klinisch bedeutsame Verbesserung erreicht werden. Auch die Familien und Angehörigen meldeten eine verbesserte Lebensqualität. Der von den Eltern/Pflegepersonen der Patienten berichtete mittlere PedsQL-FIM-Gesamtscore betrug bei Studienbeginn 73,81. Bis zum Studienende konnte ein bedeutender Anstieg um 18,85 Punkte unter Lanadelumab verzeichnet werden, was auf eine verbesserte Funktionsfähigkeit insgesamt und weniger negative Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität der Familien hindeutet. Eine leichte Verbesserung zu Studienende im Vergleich zum Studienbeginn zeigen die Ergebnisse des EQ-5D-Y. Der hohe mittlere EQ-5D-Y-VAS-Ausgangswert von 93,8 konnte während des gesamten Studienverlaufs bestätigt werden, und erhöhte sich zu Studienende auf 97,5. Somit zeigten alle eingesetzten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine durch Lanadelumab vermittelte Verbesserung für die Patienten und ihre Familien im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Bei der Auswertung der UE wurden für Lanadelumab keine neuen Sicherheitssignale detektiert und das bereits bekannte, gute Sicherheitsprofil aus der HELP-Studie und der HELP-OLE konnte grundsätzlich bestätigt werden (25, 26). Die Ergebnisse (exklusive HAE-Attacken) der SPRING-Studie sind nachfolgend zusammengefasst.

Tabelle 4-6: Ergebnisse zur Sicherheit aus der Studie SPRING nach 26 Wochen und 52 Wochen (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Lanadelumab Total ^a			
	Woche 26		Woche 52	
	N	n (%)	N	n (%)
Patienten mit ≥ 1 UE	21	14 (66,7)	21	17 (81,0)
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden UE	21	0 (0)	21	0 (0)
Patienten mit ≥ 1 schweren UE	21	1 (4,8)	21	1 (4,8)
Patienten mit ≥ 1 UE, die zum Therapieabbruch führen	21	0 (0)	21	0 (0)
Patienten mit ≥ 1 UE, die zum Tod führen	21	0 (0)	21	0 (0)
a: Von den 17 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die ursprünglich Lanadelumab 150 mg q2wks im Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182) erhielten, wurden 7 Patienten während des Behandlungszeitraums B (Tag 183 bis Tag 364) auf q4wks umgestellt. Von den 4 Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren, die ursprünglich Lanadelumab 150 mg q4wks im Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182) erhielten, wurde ein Patient während des Behandlungszeitraums B (Tag 183 bis Tag 364) auf q2wks umgestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle 4-7: Ergebnisse zur Sicherheit aus der Studie SPRING nach 26 Wochen und 52 Wochen nach Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) und *Preferred Terms* (PT) (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Lanadelumab Total ^a			
	Woche 26		Woche 52	
	N	n (%) ^b	N	n (%) ^b
Patienten mit ≥ 1 UE ^c				
Augenerkrankungen (SOC)	21	< 2	21	2 (9,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	21	2 (9,5)	21	5 (23,8)

Endpunkt	Lanadelumab Total ^a			
	Woche 26		Woche 52	
	N	n (%) ^b	N	n (%) ^b
<i>Abdominaler Schmerz (PT)</i>	21	< 2	21	2 (9,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	21	8 (38,1)	21	8 (38,1)
<i>Schmerzen an der Injektionsstelle (PT)</i>	21	6 (28,6)	21	6 (28,6)
<i>Erythem an der Injektionsstelle (PT)</i>	21	3 (14,3)	21	3 (14,3)
<i>Pyrexie (PT)</i>	21	2 (9,5)	21	2 (9,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	21	9 (42,9)	21	11 (52,4)
<i>Nasopharyngitis (PT)</i>	21	2 (9,5)	21	2 (9,5)
<i>Infektion der oberen Atemwege (PT)</i>	21	2 (9,5)	21	2 (9,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	21	4 (19,0)	21	6 (28,6)
<i>Hautabschürfung (PT)</i>	21	< 2	21	3 (14,3)
<i>Gelenkverletzung (PT)</i>	21	< 2	21	2 (9,5)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (SOC)	21	< 2	21	3 (14,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten, Polypen) (SOC)	21	< 2	21	3 (14,3)
<i>Papillom der Haut (PT)</i>	21	< 2	21	3 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	21	2 (9,5)	21	3 (14,3)
<i>Kopfschmerz (PT)</i>	21	2 (9,5)	21	3 (14,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	21	3 (14,3)	21	5 (23,8)
<i>Nasale Kongestion (PT)</i>	21	< 2	21	2 (9,5)
Erkrankungen von Haut und Unterhautgewebe (SOC)	21	< 2	21	2 (9,5)
Patienten mit ≥ 1 schweren UE ^d				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	21	1 (4,8)	21	1 (4,8)

Endpunkt	Lanadelumab Total ^a			
	Woche 26		Woche 52	
	N	n (%) ^b	N	n (%) ^b
Verabreichungsort (SOC)				
<i>Erythem an der Injektionsstelle (PT)</i>	21	1 (4,8)	21	1 (4,8)
a: Von den 17 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die ursprünglich Lanadelumab 150 mg q2wks im Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182) erhielten, wurden 7 Patienten während des Behandlungszeitraums B (Tag 183 bis Tag 364) auf q4wks umgestellt. Von den 4 Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren, die ursprünglich Lanadelumab 150 mg q4wks im Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182) erhielten, wurde ein Patient während des Behandlungszeitraums B (Tag 183 bis Tag 364) auf q2wks umgestellt. b: Dargestellt sind die Ereignisse von ≥ 2 Patienten. c: SOC und PT sind dargestellt, wenn ein Ereignis bei ≥ 2 Patienten aufgetreten ist. d: SOC und PT sind dargestellt, wenn ein Ereignis bei ≥ 1 Patienten aufgetreten ist. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Im gesamten Behandlungszeitraum von 52 Wochen unter Lanadelumab wurde insgesamt bei 17 Patienten (81,0 %) mindestens ein UE dokumentiert. Die häufigsten UE waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 11 Patienten (52,4 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei 8 Patienten (38,1 %) und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei 6 Patienten (28,6 %). Es gab darüber hinaus nach 52 Wochen unter der Behandlung mit Lanadelumab keine Todesfälle und schwerwiegenden UE. Bei einem Patienten wurde ein schweres UE in Form einer Erythembildung an der Injektionsstelle gemeldet (24). Der Schweregrad dieses Ereignisses wurde vom Prüfarzt auf Grundlage des Durchmessers des Erythems und der in der Studie verwendeten Bewertungskriterien als "Grad 4" („Erythem“ oder „Ausschlag an der Injektionsstelle“ größer als 50 mm) eingestuft. Die restlichen aufgetretenen UE wurden allesamt als leicht bis moderat bewertet. UE-bedingte Behandlungsunterbrechungen oder Therapieabbrüche wurden nach 52 Wochen nicht verzeichnet. Neben der gezeigten Wirksamkeit von Lanadelumab als LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Kindern ab 2 bis < 12 Jahren, zeigen die Daten der SPRING-Studie keine neuen Sicherheitssignale und bestätigen das gute Sicherheitsprofil aus der HELP-Studie und der HELP-OLE über einen Behandlungszeitraum von insgesamt 52 Wochen auch für die pädiatrische Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (25, 26).

Die pivotale SPRING-Studie ist die erste multizentrische klinische Studie, die eine LTP bei pädiatrischen Patienten mit wiederkehrenden Attacken des HAE ab 2 bis < 12 Jahren hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit über 52 Wochen untersucht (5, 24). Die SPRING-Studienergebnisse bestätigen die Wirksamkeit von Lanadelumab zur LTP, die für die jugendlichen und erwachsenen Patienten mit HAE ab 12 Jahren bereits bekannt war, auch bei pädiatrischen Patienten ab 2 bis < 12 Jahren. Für Jugendliche und Erwachsene mit HAE konnte unter Lanadelumab ebenso eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

nachgewiesen werden. Mit der SPRING-Studie konnte mit Lanadelumab erstmals eine Steigerung der Lebensqualität für Patienten < 12 Jahren und deren Familien im Vergleich zu vor Therapiebeginn erreicht werden, was den Nutzen von Lanadelumab für diese Patientenpopulation zusätzlich unterstreicht. Darüber hinaus demonstrieren die Studienresultate, dass eine Verlängerung des Dosierungsintervalls von 150 mg Lanadelumab q2wks auf q4wks für Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, deren HAE-Erkrankung unter Lanadelumab gut kontrolliert ist, eine Option darstellt, die nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit assoziiert ist.

In der Gesamtschau zeigen sich für Lanadelumab eine langanhaltende Wirksamkeit, positive Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine gute Sicherheit sowie Verträglichkeit.

Lanadelumab ist die einzige zugelassene LTP für HAE-Patienten im Alter ab 2 bis < 6 Jahren. Für diese vulnerable Patientenpopulation steht somit erstmals eine wissenschaftlich untersuchte, sichere und wirksame Option zur Verfügung, die eine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität und damit eine Reduktion des Einsatzes von Akuttherapien sowie eine Normalisierung des Patientenlebens im Versorgungsalltag ermöglicht und dadurch eine therapeutische Lücke schließt (22, 23, 25, 26).

Der in den relevanten systematischen Leitlinien einheitlich empfohlene Therapiestandard, die LTP mit C1-INH, ist in der Zielpopulation erst ab 6 Jahren und ausschließlich als intravenöse Darreichungsform (C1-INH-IV) zugelassen. Diese geht jedoch aufgrund der Notwendigkeit der intravenösen Gabe alle 3 bis 4 Tage mit einer hohen Therapielast für die pädiatrischen Patienten, aber auch für ihre Angehörigen, einher (34, 35). Mit Lanadelumab steht nun erstmals eine Therapieoption mit geringerer Therapielast als verlässliche LTP mit einer subkutanen und weniger häufigen Anwendung für pädiatrische Patienten mit HAE ab 2 bis < 12 Jahren zur Verfügung. So bietet Lanadelumab sowohl betroffenen Kindern die Möglichkeit einer altersgerechten Entwicklung und der Teilhabe an normalen Aktivitäten des Lebens als auch den Familien und Angehörigen Sicherheit in Alltagssituationen ohne ständige Angst vor einer weiteren, möglicherweise schweren HAE-Attacke haben zu müssen. Lanadelumab trägt somit wesentlich zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs für diese junge, vulnerable und potenziell hoch morbid Patientengruppe bei.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aufgrund fehlender geeigneter klinischer Studien für einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich von Lanadelumab gegenüber der zVT, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, ist für Lanadelumab ein Zusatznutzen in der vorliegenden Indikation nicht belegbar.

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.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lanadelumab (Takhzyro®) für Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) (1). Die durch die Anwendungsgebietserweiterung vom 15.11.2023 hervorgerufene, nutzenbewertungsrelevante Fragestellung umfasst Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren, bei denen eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE mit Lanadelumab angewendet wird (2). Hierbei wird Lanadelumab im Vergleich zur zVT, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bewertet (3, 4). Grundlage der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT). Für Erwachsene und Jugendliche im Alter ab 12 Jahren wurde bereits ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-681, Vorgangsnummer 2019-02-01-D-420) und demnach sind diese nicht Gegenstand des vorliegenden Dossiers.

Patientenpopulation

Die zugelassene Anwendungsgebietserweiterung von Lanadelumab umfasst Patienten ab 2 bis < 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE, für die eine routinemäßige Prophylaxe indiziert ist (1).

Intervention

Die empfohlene Dosis für Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren basiert für das zu bewertende Arzneimittel Lanadelumab gemäß Zulassung auf dem Körpergewicht (1).

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

Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis unter 40 kg, die stabil attackenfrei sind, können bei Vollendung des 12. Lebensjahres die Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.

Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in einem Beratungsgespräch am 20.10.2021 (Beratungsanforderung 2021-B-277) für das vorliegende Anwendungsgebiet von Lanadelumab als LTP von wiederkehrenden HAE-Attacken für Kinder im Alter ab 2 bis < 12 Jahren eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt (3).

Nach Einschätzung des G-BA wird im Rahmen einer klinischen Studie für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitoren (C1-INH) als geeigneter Komparator erachtet. Demnach folgt der G-BA den Therapiehinweisen der identifizierten systematischen Leitlinien, wonach eine LTP mit dem Wirkstoff C1-INH für die Behandlung der pädiatrischen Patienten mit HAE empfohlen wird, sofern die alleinige bedarfsgerechte Akutbehandlung der HAE-Attacken nicht mehr ausreichend ist (10, 36). Die LTP mit C1-INH kann die Anzahl, Dauer und Schwere der HAE-Attacken reduzieren. Darüber hinaus sieht der G-BA in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien eine Therapie mit

dem Antifibrinolytikum Tranexamsäure als nachrangige Therapieoption für eine LTP von wiederkehrenden HAE-Attacken an.

In Deutschland sind zwei Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff C1-INH verfügbar, die zur LTP von wiederkehrenden HAE-Attacken indiziert sind. Zum einen C1-INH intravenös (i.v.; C1-INH-IV) in Form des Fertigarzneimittels Cinryze 500 I.E.® und zum anderen C1-INH subkutan (s.c.; C1-INH-SC) in Form des Fertigarzneimittels Berinert 2000/3000® (37, 38)

C1-INH-IV (Cinryze 500 I.E.®) 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 Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren für die Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken 500 I.E. alle 3 oder 4 Tage per intravenöser Injektion; Dosierungsintervall und Dosis sind gegebenenfalls an das individuelle Ansprechen anzupassen (37).

C1-INH-SC (Berinert 2000/3000®) ist 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) (38).

Der Wirkstoff C1-INH ist für die vorliegende Indikation demnach erst ab einem Alter von 6 Jahren zugelassen. Es besteht folglich eine Diskrepanz zwischen in der vorliegenden pädiatrischen Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln zur LTP von wiederkehrenden HAE-Attacken. Basierend auf den Aussagen der Leitlinien, definiert der G-BA für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe einzig eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitoren als relevante Therapieoption.

Eine Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte generell, sofern nötig, auch neben einer entsprechenden LTP möglich sein.

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 Endpunkte patientenrelevant:

Mortalität

Morbidität

- Prüfarzt bestätigte HAE-Attacken einschl.

- Anzahl HAE-Attacken
- Anzahl HAE-Attacken, die eine Akuttherapie erfordern
- Anzahl moderater bis schwerer HAE-Attacken
 - Der Schweregrad der HAE-Attacke wurde von der Prüfstelle anhand der nach HAARP festgelegten Definitionen bestimmt:
 - mild: vorübergehendes oder leichtes Unbehagen
 - moderat: leichte bis mäßige Einschränkung der Aktivität, möglicherweise ist etwas Hilfe erforderlich
 - schwer: starke Einschränkung der Aktivität, Hilfe erforderlich
- Anzahl HAE-Attacken mit hoher Morbidität
 - Eine HAE-Attacke mit hoher Morbidität war definiert als jede HAE-Attacke, die mindestens eines der folgenden Merkmale aufweist:
 - schwerwiegend, führt zu einem Krankenhausaufenthalt (außer einem Krankenhausaufenthalt zur Beobachtung < 24 Stunden),
 - hämodynamisch signifikant (systolischer Blutdruck < 90, erfordert intravenöse Hydratation oder verbunden mit Synkope oder Beinahe-Synkope) oder
 - laryngeale HAE-Attacke
- Reduktion der HAE-Attackenrate
- Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke
- HAE-Attackenfreiheit

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit:
 - PedsQL
 - PedsQL-FIM
 - EQ-5D-Y-Fragebogen für Kinder.

Sicherheit

- UE
- SUE
- Schwere UE
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE, die zum Tod führen
- UE, von besonderem Interesse (UESI)

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 wird anhand der verfügbaren klinischen Evidenz ermittelt, die einen Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels Lanadelumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer LTP mit C1-INH als geeigneten Komparator beschreibt. Es wird davon ausgegangen, dass in der vorliegenden Indikation nur prospektive, vergleichende interventionelle klinische Studien als relevante Studientypen eine ausreichende Qualität für Aussagen zum Zusatznutzen gewährleisten.

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 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen

Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE im Vergleich zur zVT einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Im Rahmen einer klinischen Studie wird für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitoren als geeigneter Komparator erachtet.

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

Tabelle 4-8: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung – medizinischer Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Studien-population	Patienten ab 2 bis < 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des HAE (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	Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung		Es sollen alle potenziell relevanten Studien mit Lanadelumab in der vorliegenden Indikation identifiziert werden ^b
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Andere Endpunkte	Auswahl der Nutzen-dimensionen 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 und andere nicht-vergleichende 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	Publikations-typ ^a	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur vergleichenden Beurteilung von	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von	Ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
	Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	
a: Studien, deren Ergebnisse auf der Internetseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. ClinicalTrials.gov) können im Rahmen der Studienregistersuche ebenfalls berücksichtigt werden. b: Hierzu zählen direkt vergleichende Studien, als auch Studien welche sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Komparator (Brückenkompator) eignen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

Das vorliegende Dossier umfasst die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lanadelumab (Takhzyro®) für Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE im Vergleich zur zVT einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Im Rahmen einer klinischen Studie wird für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitoren als geeigneter Komparator erachtet.

Die Informationsbeschaffung umfasst eine systematische Literaturrecherche nach Daten aus klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lanadelumab.

Hierfür wurde umfassend nach prospektiven, vergleichenden interventionellen klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lanadelumab gesucht, ohne Einschränkung hinsichtlich der Vergleichsintervention. Die systematische Informationsbeschaffung für das zu bewertende Arzneimittel ist in Abschnitt 4.3.1.1 dargestellt. Es konnten keine prospektiven, vergleichenden interventionellen klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden. Da für Lanadelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet weder eine direkt vergleichende, noch andere vergleichende Studien existieren und so folglich auch kein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Komparator (Brückenkompator) zur Beantwortung der relevanten Fragestellung gemäß den Kriterien in Tabelle 4-8 durchgeführt werden kann, wurde auf eine anschließende systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien mit der zVT verzichtet.

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.

Es wurde eine bibliografische Literaturrecherche einzeln in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“), EMBASE sowie in der Cochrane-

Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ mit einer für die jeweilige Datenbank (siehe Anhang 4-A) adaptierten Suchstrategie am 09.10.2023 durchgeführt. Für die Suchstrategie wurde auf eine Einschränkung nach Indikation, Intervention oder Studientyp verzichtet, um für die Bewertung eine möglichst umfassende Datengrundlage zu generieren. Im Anschluss wurden die Treffer gemäß den Selektionskriterien (Abschnitt 4.2.2) nach prospektiven, vergleichenden interventionellen klinischen Studien mit Lanadelumab in dem Anwendungsgebiet „Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE“ untersucht.

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 (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/arzneimittel-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.

Es wurde am 09.10.2023 eine Suche in den öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov ([Home - ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [Clinical Trials Register](https://www.eu-clinical-trials.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal ([ICTRP Search Portal \(who.int\)](https://www.ictcp.com)), Suchportal der World Health Organization (WHO) mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt (siehe Anhang 4-B), um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert wurden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen können. Die Suche erfolgte wie auch bei der bibliografischen Literaturrecherche nach prospektiven, vergleichenden interventionellen klinischen Studien mit Lanadelumab in dem Anwendungsgebiet „Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE“. Da keine Studie über die bibliografische Literaturrecherche, über die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken oder über die Suche auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.1.4), wurde darüber hinaus auf eine Suche in den Datenbanken der European Medicines Agency (EMA, [Home - Clinical Data Publication - clinicaldata.ema.europa.eu](https://clinicaldata.ema.europa.eu)) und AMIS [Arzneimittel-Informationssystem \(dimdi.de\)](https://www.dimdi.de) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, verzichtet.

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

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

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.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde mittels der auf der Internetseite vorhandenen Suchmaske nach den Begriffen „Lanadelumab“, sowie entsprechenden Synonymen (siehe hierzu die Suchstrategie für die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken [Anhang 4-A und Anhang 4-B]) am 20.10.2023 nach prospektiven, vergleichenden interventionellen klinischen Studien mit Lanadelumab in dem Anwendungsgebiet „Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE“ durchsucht.

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.

Das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche aus Abschnitt 4.2.3.2 wurde zunächst mittels der Literaturverwaltungssoftware EndNote X8 automatisch und im Anschluss manuell um Duplikate bereinigt. Das Ergebnis der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken sowie das Ergebnis der Suche auf der Internetseite des G-BA wurde nicht um Duplikate bereinigt.

Die Selektion relevanter Studien, gemäß der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien für den Einschluss von Studien für die nutzenbewertungsrelevante Fragestellung in das Bewertungsverfahren, wurde von 2 Personen unabhängig voneinander anhand des Titels und, sofern vorhanden, weiterführend anhand des Abstracts, durchgeführt. Die Volltextsichtung wurde analog durchgeführt. Traten hierbei Diskrepanzen in der Selektion auf, so wurden diese Diskrepanzen im Diskurs aufgelöst.

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.

Da keine prospektiven, vergleichenden, interventionellen klinischen Studien mit Lanadelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert wurden, entfällt eine entsprechende Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.

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.

Da keine prospektiven, vergleichenden interventionellen klinischen Studien mit Lanadelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet und folglich keine geeigneten Studien identifiziert wurden,

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.

entfällt eine entsprechende Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.

Das Design und die Ergebnisse der pivotalen SPRING-Studie werden in Abschnitt 4.4.2 jedoch komprimiert beschrieben, um den medizinischen Nutzen von Lanadelumab in der vorliegenden Indikation zu beschreiben.

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.

Da keine prospektiven, vergleichenden interventionellen klinischen Studien mit Lanadelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet und folglich keine geeigneten Studien identifiziert wurden, entfällt eine entsprechende Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.

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. 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.

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.

Da keine prospektiven, vergleichenden interventionellen klinischen Studien mit Lanadelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet und folglich keine geeigneten Studien identifiziert wurden, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, so dass eine entsprechende Beschreibung entfällt.

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.

Da keine prospektiven, vergleichenden interventionellen klinischen Studien mit Lanadelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet und folglich keine geeigneten Studien identifiziert wurden, wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt, so dass eine entsprechende Beschreibung entfällt.

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 4.3.1.3.2).

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.

Da keine prospektiven, vergleichenden interventionellen klinischen Studien mit Lanadelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet und folglich keine geeigneten Studien identifiziert wurden, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, so dass eine entsprechende Beschreibung entfällt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international 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). (39-42) 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, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

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.*

Da keine prospektiven, vergleichenden interventionellen klinischen Studien mit Lanadelumab im vorliegenden Anwendungsgebiet und folglich keine geeigneten Studien identifiziert wurden, wurde kein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Komparator (Brückenkomparator) durchgeführt, so dass eine entsprechende Beschreibung entfällt.

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
Es konnte keine RCT mit Lanadelumab im nutzenbewertungsrelevanten Anwendungsgebiet „Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE“ identifiziert werden.					
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.

Die Informationen in Tabelle 4-9 bilden den Studienstatus vom 09.10.2023 ab.

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
Nicht zutreffend.	

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.

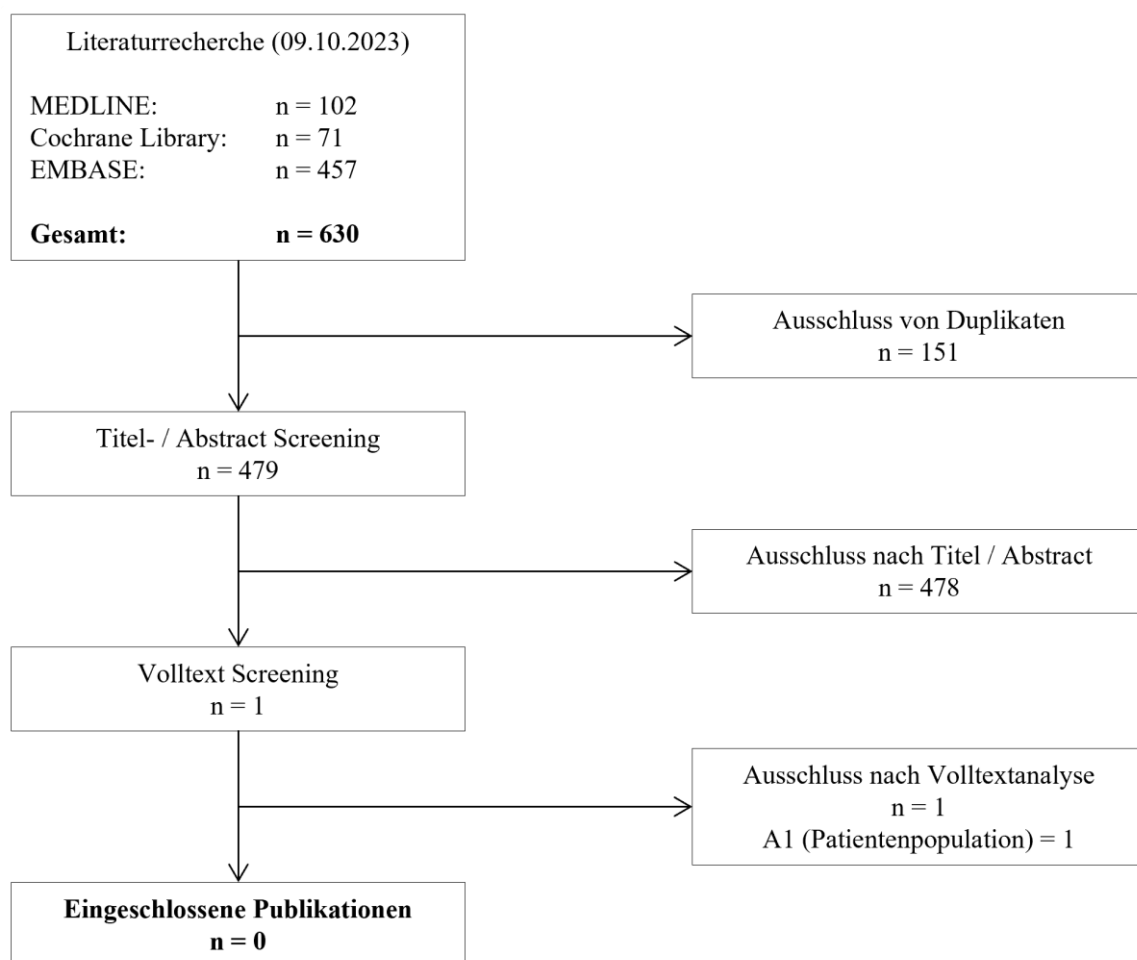


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Recherche in Literaturdatenbanken nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergab insgesamt 630 Treffer. Von diesen 630 Treffern wurden 151 Treffer als Duplikate exkludiert und entsprechend

479 verbliebene Treffer einem Titel- und, sofern vorhanden, Abstract-Screening unterzogen. Es wurde 1 Treffer für die Durchsicht im Volltext ausgewählt und 478 Treffer ausgeschlossen. Dieser Treffer (Banerji *et al.* 2017; Anhang 4-C) wurde im Anschluss ausgeschlossen, da es sich bei der Patientenpopulation der beschriebenen Studie um Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren handelt. Diese Altersgrenze liegt oberhalb der hier nutzenbewertungsrelevanten Patientenpopulation im Alter ab 2 bis < 12 Jahren. Insgesamt konnte somit keine relevante Publikation/Literaturquelle identifiziert werden, welche den in Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-1 definierten Kriterien für den Einschluss von Studien entspricht.

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)
Es konnte keine RCT mit Lanadelumab im nutzenbewertungsrelevanten Anwendungsgebiet „Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE“ identifiziert werden.				
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 4-11 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.

Die Informationen in Tabelle 4-11 haben den Stand vom 09.10.2023.

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 enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es konnte keine RCT mit Lanadelumab im nutzenbewertungsrelevanten Anwendungsgebiet „Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE“ identifiziert werden				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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.

Die Informationen in Tabelle 4-12 haben den Stand vom 20.10.2023.

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: 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])
Es konnte keine RCT mit Lanadelumab im nutzenbewertungsrelevanten Anwendungsgebiet „Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE“ identifiziert werden.						
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 4.3.1.4 (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.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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.

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa
Nicht zutreffend.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend.				

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 darauf hin.

Nicht zutreffend.

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 4-17: 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
Nicht zutreffend.			Patient	Behandelnde Personen			

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird

davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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 4-19: 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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
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 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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 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

¹⁶ unbesetzt

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.

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 4-22 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-23 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.

Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

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 Effektmofifikation 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.

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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

Nicht zutreffend.

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 4-24: 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 4-25: 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 4-26: 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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-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 4-28: 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 4.3.1.3.2.

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.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

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 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

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.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Lanadelumab bei Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE), konnten im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche weder für einen direkten noch für einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, geeignete Studien identifiziert werden. Daher ist eine Ableitung des Zusatznutzen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet und die damit einhergehende Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise nicht möglich.

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.

Ziel des vorliegenden Dokuments ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lanadelumab (Takhzyro®) für Patienten ab 2 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) (1). Die durch die Anwendungsgebietserweiterung vom 15.11.2023 hervorgerufene, nutzenbewertungsrelevante Fragestellung umfasst Kinder im Alter von 2 bis < 12 Jahren, bei denen eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE mit Lanadelumab angewendet wird (2). Hierbei wird Lanadelumab im Vergleich zur zVT, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit bewertet (3, 4). Grundlage der Nutzenbewertung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT). Für Erwachsene und Jugendliche im Alter ab 12 Jahren wurde bereits ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-681, Vorgangsnummer 2019-02-01-D-420) und demnach sind diese nicht Gegenstand des vorliegenden Dokuments.

Es liegen keine komparativen klinischen Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens von Lanadelumab gegenüber der zVT, einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Im Rahmen einer klinischen Studie wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitoren (C1-INH) als geeigneter Komparator erachtet (3). Der Zusatznutzen ist auf Grundlage der verfügbaren klinischen Evidenz gemäß den Kriterien der vom G-BA durchgeführten Nutzenbewertung nicht belegbar (4).

Lanadelumab ist der erste Wirkstoff, der zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zugelassen wurde, basierend auf der positiven Entscheidung der Europäischen Kommission zur pharmazeutischen Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (2, 6). Der G-BA definiert als zVT eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe, was den hohen therapeutischen Bedarf nach zugelassenen und somit als wirksam und sicher nachgewiesenen Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet belegt (3). Es soll daher an dieser Stelle darauf eingegangen werden, wie der medizinische Nutzen von Lanadelumab den therapeutischen Bedarf bei pädiatrischen HAE-Patienten von 2 bis < 12 Jahren, bei denen eine LTP indiziert ist, decken kann.

Das HAE zeichnet sich durch charakteristische rekurrende, unvorhersehbare Attacken mit subkutanen oder mukosalen Ödemen aus, die meist die Haut, den Bauch und/oder die oberen Atemwege betreffen (7-9). Die Attacken sind für die Betroffenen entstellend und schmerzhaft. Im Bereich der oberen Atemwege und speziell im Kehlkopfbereich können HAE-Attacken aufgrund einer induzierten Asphyxie tödlich verlaufen (8-10). Insbesondere Kinder sind aufgrund ihrer anatomischen Gegebenheiten durch ein erhöhtes Erstickenrisiko gefährdet (11). Diese mit der Erkrankung assoziierten Gefahren und die Angst vor der nächsten, unvorhersehbaren Attacke bestimmt das Leiden der jungen Patienten mit HAE sowie der Angehörigen. Die Symptome von HAE treten in der Regel bereits in der frühen Kindheit auf und können sich durch lebensbedrohliche Attacken der oberen Atemwege manifestieren (8-10, 12, 13). Es wurde jedoch auch schon über klinische Manifestationen *in utero* berichtet (14). Anhand der vorliegenden Evidenz geht man derzeit davon aus, dass eine frühe symptomatische Manifestation mit einem schwereren klinischen Krankheitsverlauf assoziiert ist (15, 16). Durch die Unvorhersehbarkeit der Schwere, Dauer und Lokalisation der HAE-Attacken kommt es zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität. Die permanente Furcht vor neu auftretenden HAE-Attacken ist für betroffene Patienten als auch deren Angehörigen allgegenwärtig und wirkt sich direkt negativ auf die Lebensqualität aus (17). Darüber hinaus können HAE-Attacken bei Kindern ein erhebliches Hindernis für schulische Leistungen und körperliche Aktivitäten darstellen, was zu Angst und Depressionen führen kann und somit die Lebensqualität ebenso bedeutend beeinträchtigt (18-20). Zusätzlich zu den Einschränkungen der jungen Patienten selbst, sind auch Angehörige direkt oder indirekt von der Erkrankung betroffen. Pädiatrische Patienten mit HAE befinden sich regelhaft in der Obhut der Eltern bzw. Sorgeberechtigten, und die Betreuung in der Tagespflege oder Schule erfordert ein hohes Maß an Kenntnis über erste Anzeichen für Attacken sowie im Umgang damit. Eine erhöhte Betreuungsnotwendigkeit ergibt sich nicht nur im Fall von auftretenden Attacken. Eine Studie konnte einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Schwere der Attacke und den Fehltagen von Patienten und deren Angehörigen aufzeigen (21).

Die derzeitige therapeutische Behandlung des HAE umfasst neben einer bedarfsgerechten Akuttherapie, um Dauer sowie Schwere von akut auftretende HAE-Attacken zu reduzieren und Folgekomplikationen zu verringern, eine Kurz- und Langzeitprophylaxe zur Prävention von Attacken des HAE (10). Eine LTP ist indiziert bei einer hohen Krankheitsaktivität, einer verminderten Lebensqualität und einer unzureichenden Kontrolle der Erkrankung durch eine bedarfsgerechte Akuttherapie (10). Aktuell kommen bei pädiatrischen Patienten lediglich C1-INH für eine LTP in Betracht, was der G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2021-B-277) bestätigt hat (Quelle). Als geeigneter klinischer Komparator zur Ableitung eines Zusatznutzens wurde hierbei eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-INH bestimmt (3).

Die aktuell vorhandenen C1-INH-Therapieoptionen sind allerdings nicht oder nur partiell für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Für Kinder mit HAE von 2 bis < 6 Jahren existiert aktuell keine zugelassene LTP und somit fehlt diesen Patienten eine nachgewiesene sichere und wirksame prophylaktische Therapie. Die intravenöse Gabe von C1-INH (C1-INH-IV) steht HAE-Patienten zulassungskonform ab 6 Jahren zur Verfügung. Für Kinder mit HAE

ab 6 Jahren und deren Familien stellt die LTP mit C1-INH-IV allerdings eine nicht zu unterschätzende therapeutische Herausforderung dar. Bei behandlungsbedürftigen jungen Patienten, insbesondere bei schwerer Krankheitsmanifestation, schränken die intravenöse Applikation (alle 3 oder 4 Tage), eine erschwerte Venenpunktion und eine potenziell vorhandene oder sich im Therapieverlauf entwickelnde Nadelphobie die Therapieinitiierung und -adhärenz stark ein. Eine weitere LTP-Option existiert mit dem subkutan zu applizierenden C1-INH (C1-INH-SC). C1-INH-SC ist jedoch erst ab 12 Jahren zugelassen und der Einsatz dieser Therapieoption ist daher für Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eingeschränkt. Mit einem Dosierungsintervall zweimal die Woche und mit teils großen Injektionsvolumina von bis zu 4 ml aufgrund einer körpertgewichtsadjustierten Dosierung stellt C1-INH-SC ebenso eine substanzielle therapeutische Herausforderung für die Patienten dar. Es ist somit zu konstatieren, dass insbesondere für Kinder mit HAE ab 2 bis < 6 Jahren eine therapeutische Lücke besteht, da alle bisher verfügbaren LTP nur in einer zulassungsüberschreitenden *Off-Label*-Behandlung zum Einsatz kommen können. Es existiert folglich ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf an effektiven und sicheren Optionen für pädiatrische Patienten < 6 Jahre. Durch die Nachteile der C1-INH-IV-Therapie besteht zudem der medizinische Bedarf für alternative Optionen zur LTP mit einer einfacheren Anwendung und selteneren Applikation für Kinder mit HAE ab 6 bis < 12 Jahren.

Vor der Zulassung von Lanadelumab basierte die Therapieentscheidung neben patientenindividuellen Präferenzen lediglich auf Fallberichten/Fallserien, Expertenmeinungen und der praktischen Erfahrung der HAE-Spezialisten. Der Einsatz von Lanadelumab in der Behandlung von jugendlichen und erwachsenen HAE-Patienten hat sich seit der Zulassung 2018 in der klinischen Praxis bereits bewährt und etabliert (22, 23). Mit der Zulassungserweiterung von Lanadelumab steht nun betroffenen Kindern zwischen 2 und < 12 Jahren erstmals eine wissenschaftlich untersuchte, wirksame und sichere subkutane Therapie mit deutlich reduzierter Therapielast durch eine verminderte Applikationshäufigkeit in dieser Indikation zur Verfügung (6).

Zulassungsstudie SPRING (SHP643-301)

Die offene, einarmige, multizentrische klinische Phase-3-Studie SPRING (SHP643-301; NCT04070326, EudraCT number: 2018-002093-42) evaluierte die Sicherheit, Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik (PD), klinische Wirksamkeit sowie den Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Lanadelumab zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Patienten ab 2 bis < 12 Jahren (5, 24).

Insgesamt wurden 24 Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings rekrutiert und gemäß den Einschlusskriterien mit einer dokumentierten Diagnose eines HAE (Typ I oder II) und einer historischen HAE-Attackenrate von mindestens einer Attacke pro 3 Monate untersucht. Nach dem Screening verblieben 21 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis Lanadelumab erhielten.

Die Studie beinhaltete einen initialen bis zu 12-wöchigen Beobachtungszeitraum vor der ersten Dosis der Studienintervention, in dem eine ggf. erhaltene vorherige LTP zu Beginn des

Beobachtungszeitraums abzusetzen war. Die in diesem Zeitraum erhobene HAE-Attackenrate diente als Ausgangswert zu Studienbeginn (Baseline). Patienten, für die während des 12-wöchigen Beobachtungszeitraums mehr als eine HAE-Attacke (≥ 1 Attacke pro 3 Monate) dokumentiert und die gemäß den Studienkriterien weiterhin als geeignet bewertet wurden, traten im Anschluss in den 52-wöchigen Behandlungszeitraum mit Lanadelumab ein. Patienten, die bereits nach 4 Wochen im Beobachtungszeitraum eine HAE-Attacke entwickelten, oder mehr als 2 HAE-Attacken in den ersten 2 Wochen im Beobachtungszeitraum erlebten, wechselten direkt in den 52-wöchigen Lanadelumab-Behandlungszeitraum. Der Behandlungszeitraum von insgesamt 52 Wochen unterteilte sich in einen 26-wöchigen Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182) und einen weiteren, konsekutiven 26-wöchigen Behandlungszeitraum B (Tag 183 bis Tag 364). Im Behandlungszeitraum A erhielten die Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren 150 mg Lanadelumab alle 2 Wochen (q2wks) und konnten im Behandlungszeitraum B das Dosierungsschema beibehalten. Falls die Krankheitsaktivität im Behandlungszeitraum A mit Lanadelumab ausreichend kontrolliert wurde, konnte im Behandlungszeitraum B optional nach Ermessen des Prüfarztes auf eine Dosis von 150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen (q4wks) gewechselt werden. Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren erhielten sowohl im Behandlungszeitraum A als auch im konsekutiven Behandlungszeitraum B eine fixe Dosierung von 150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen. Weitere Dosierungsmodifikationen konnten nach dem Ermessen des Prüfarztes in Betracht gezogen werden. Lanadelumab wurde vom Studienpersonal in der Klinik subkutan verabreicht. Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren konnten sich die Dosis unter elterlicher Aufsicht nach einer Schulung selbst applizieren, während dies bei Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren nicht möglich war. Ein Elternteil/Betreuer war jedoch nach einer Schulung hierzu befugt. Nach Abschluss des gesamten 52-wöchigen Behandlungszeitraums wurden die Patienten je nach Dosierungsschema von 150 mg Lanadelumab (q2wks oder q4wks) für weitere 2 bzw. 4 Wochen nachbeobachtet, was das Studienende (*end of study*, EOS) darstellte. Während des gesamten Behandlungszeitraums von 52 Wochen wurden akut auftretende HAE-Attacken individuell klinisch adäquat mittels bedarfsgerechter Akuttherapie durch den Prüfarzt behandelt. Andere Therapien zur LTP des HAE, potenziell HAE-Attacken induzierende Substanzen (wie z.B. *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE)-Inhibitoren) oder experimentelle Wirkstoffkandidaten und Medizinprodukte wurden im Rahmen der Studie nicht erlaubt.

Das Studiendesign der SPRING-Studie zur Evaluation der Sicherheit, PK und klinischer Wirksamkeit von Lanadelumab als LTP bei pädiatrischen HAE-Patienten von 2 bis < 12 Jahren wurde konzeptionell an die zulassungsbegründende klinische Phase-3-Studie von Lanadelumab bei jugendlichen und erwachsenen HAE-Patienten (HELP-Studie, NCT02586805) sowie ihre Extensionsstudie (HELP-OLE, NCT02741596) zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Lanadelumab angelehnt (25, 26). Im Gegensatz zur zulassungsrelevanten HELP-Studie für jugendliche und erwachsene HAE-Patienten handelte es sich bei der SPRING-Studie um eine offene, nicht-kontrollierte Studie. Da es keine Hinweise für bedeutende Unterschiede in der Ätiologie und Pathophysiologie des HAE nach Alter gibt und die klinische Ausprägung des HAE bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten kongruent ist, wurde davon ausgegangen, dass die Wirksamkeit von Lanadelumab bei pädiatrischen Patienten bei vergleichbarer Wirkstoff-Exposition gleichwertig ist (27, 28). Unter zusätzlicher Berücksichtigung der

Unterschiede bei der Körpergewichtsverteilung wurde mit Hilfe eines Populations-PK-Modells für Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit einer Fixdosierung von 150 mg Lanadelumab alle 2 Wochen und für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren mit einer Fixdosierung von 150 mg Lanadelumab alle 4 Wochen eine vergleichbare Wirkstoff-Exposition berechnet, wie jene, die bei Jugendlichen und Erwachsenen mit 300 mg Lanadelumab alle 2 Wochen gemessen wurde (6). Darüber hinaus wurde in der SPRING-Studie eine optionale Verlängerung des Dosierungsintervalls von alle 2 auf alle 4 Wochen (q2wks auf q4wks) angeboten, wenn die Krankheitsaktivität der pädiatrischen Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes gut kontrolliert waren (in Behandlungszeitraum A über 26 Wochen attackenfrei). Ausschlaggebend hierfür war die gewonnene Erkenntnis aus der klinischen Versorgungspraxis, dass eine Ausweitung des Injektionsintervalls bei gleichbleibend verlässlicher Krankheitskontrolle mit einem erheblichen Gewinn an Lebensqualität für die Betroffenen assoziiert ist (22, 23).

Von den 21 Patienten, die mindestens eine Dosis Lanadelumab erhielten, wurden aufgrund des Alters zu Studienbeginn 17 Patienten dem Dosierungsintervall 150 mg Lanadelumab q2wks und 4 Patienten dem Dosierungsintervall 150 mg Lanadelumab q4wks zugeordnet. Die wesentlichen demografischen Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in Tabelle 4-32 zusammengefasst (24).

Tabelle 4-35: Demografische Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Sicherheitspopulation)

Merkmal	6 bis < 12 Jahre N = 17	2 bis < 6 Jahre N = 4	Total N = 21
Alter (Jahre)			
Mittel (SD)	8,68 (1,39)	4,45 (0,84)	7,88 (2,13)
Median (min; max)	8,90 (6,0; 10,9)	4,50 (3,5; 5,3)	8,70 (3,5; 10,9)
Geschlecht, n (%)			
weiblich	10 (58,8)	2 (50)	12 (57,1)
männlich	7 (41,2)	2 (50)	9 (42,9)
Abstammung, n (%)			
asiatisch	1 (5,9)	0	1 (4,8)
schwarz	0	0	0
kaukasisch	16 (94,1)	4 (100,0)	20 (95,2)
Geografische Region, n (%)			
USA	12 (70,6)	1 (25,0)	13 (61,9)
Kanada	1 (5,9)	1 (25,0)	2 (9,5)
Europa	4 (23,5)	2 (50,0)	6 (28,6)
Körpergewicht (kg)			
Mittel (SD)	34,69 (12,48)	20,35 (3,27)	31,96 (12,63)
Median (min; max)	31,05 (19,6; 63,3)	21,05 (15,8; 23,5)	29,93 (15,8; 63,3)
Körpergröße (cm)			
Mittel (SD)	134,08 (12,21)	110,78 (6,60)	129,64 (14,62)
Median (min; max)	133,30 (110,0; 157,5)	112,25 (101,6; 117,0)	132,00 (101,6; 157,5)

Merkmal	6 bis < 12 Jahre N = 17	2 bis < 6 Jahre N = 4	Total N = 21
BMI (kg/m ²) ^a			
Mittel (SD)	18,89 (4,44)	16,50 (1,44)	18,44 (4,12)
Median (min; max)	17,83 (14,1; 30,5)	16,23 (15,3; 18,2)	17,56 (15,3; 30,5)
Vorherige, beendete LTP ^b , n (%)			
ja	5 (29,4)	0	5 (23,8)
nein	12 (70,6)	4 (100)	16 (76,2)
LTP vor Eintritt in den Beobachtungszeitraum ^c , n (%)			
C1-INH	2 (11,8)	1 (25,0)	3 (14,3)
Androgene	0	0	0
Antifibrinolytika	0	0	0
Keine LTP	15 (88,2)	3 (75,0)	18 (85,7)
a: Der BMI wurde berechnet als [Gewicht(kg)/Größe(m)²]. b: Anhand eines Fallberichtsformulars wurde ermittelt, ob ein Patient nach eigenen Angaben vor Beginn des Beobachtungszeitraums eine LTP erhalten und beendet hat. c: Anhand eines Fallberichtsformulars wurde, präspezifiziert nach dem Algorithmus des statistischen Analyseplans, die jeweilige Kategorie der vorherigen und aktuellen LTP bestimmt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die wesentlichen krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zu Studienbeginn sind in Tabelle 4-36 abgebildet (24).

Tabelle 4-36: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Sicherheitspopulation)

Merkmal	6 bis < 12 Jahre N = 17	2 bis < 6 Jahre N = 4	Total N = 21
Alter zu Krankheitsbeginn (Jahre)			
Mittel (SD)	3,5 (2,85)	2,0 (1,41)	3,2 (2,68)
Median (min; max)	3,0 (0; 9)	1,50 (1; 4)	2,0 (0; 9)
HAE-Subtyp, n (%)			
Typ I	16 (94,1)	4 (100)	20 (95,2)
Typ II	0	0	0
nicht spezifiziert	1 (5,9)	0	1 (4,8)
Vorherige laryngeale Attacken, n (%)			
ja	4 (23,5)	1 (25,0)	5 (23,8)
nein	13 (76,5)	3 (75,0)	16 (76,2)
Primärlokalisation der Attacken ^a , n (%)			
peripher	5 (29,4)	2 (50,0)	7 (33,3)
abdominal	11 (64,7)	2 (50,0)	13 (61,9)
laryngeal	1 (5,9)	0	1 (4,8)
Anzahl der Attacken in den letzten 12			

Merkmal	6 bis < 12 Jahre N = 17	2 bis < 6 Jahre N = 4	Total N = 21
Monaten (n)			
Mittel (SD)	15,2 (12,64)	17,0 (24,01)	15,5 (14,66)
Median (min; max)	15,0 (1; 56)	5,5 (4; 53)	12,0 (1; 56)
Schwere der Attacken ^b in den letzten 12 Monaten, n (%)			
mild	1 (5,9)	1 (25,0)	2 (9,5)
moderat	13 (76,5)	3 (75,0)	16 (76,2)
schwer	3 (17,6)	0	3 (14,3)
Baseline-Attackenrate (Attacken/Monat) ^c			
Mittel (SD)	1,84 (1,65)	1,86 (1,03)	1,84 (1,53)
Median (min; max)	1,12 (0,6; 6,7)	1,72 (0,8; 3,3)	1,44 (0,6; 6,7)
a: Patienten konnten in ≥ 1 Kategorie gezählt werden. b: Der Schweregrad der HAE-Attacke wurde von der Prüfstelle anhand der nach HAE Attack Assessment and Reporting Procedures (HAARP) festgelegten Definitionen bestimmt (mild: vorübergehendes oder leichtes Unbehagen; moderat: leichte bis mäßige Einschränkung der Aktivität, möglicherweise ist etwas Hilfe erforderlich; schwer: starke Einschränkung der Aktivität, Hilfe erforderlich) c: Die Baseline-Attackenrate ist der Ausgangswert zu Studienbeginn und wurde für jeden Patienten berechnet als die Anzahl der HAE-Attacken während des Beobachtungszeitraums dividiert durch die Anzahl der Tage, die der jeweilige Patient im Beobachtungszeitraum verbracht hat, multipliziert mit 28 Tagen. Ein Monat wurde als 28 Tage definiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Das primäre Ziel der Studie war die Evaluation der Sicherheit und der PK von Lanadelumab bei pädiatrischen Patienten ab 2 bis < 12 Jahren u.a. durch die Beurteilung von unerwünschten Ereignissen (UE), einschließlich schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und schweren unerwünschten Ereignissen (24). Der Schweregrad des jeweiligen UE wurde gemäß der pädiatrischen Toxizitätstabelle der *Division of Microbiology and Infectious Diseases* (DMID) bestimmt (24, 29).

Die Bewertung der klinischen Wirksamkeitsendpunkte von Lanadelumab zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE wurde als sekundäres Studienziel definiert (24). In diesem stellte die normalisierte Anzahl der vom Prüfarzt bestätigten HAE-Attacken innerhalb des 52-wöchigen Behandlungszeitraums den primären klinischen Wirksamkeitsendpunkt dar. Weitere erhobene klinische Endpunkte umfassten u.a. die normalisierte Anzahl der vom Prüfarzt bestätigten HAE-Attacken, die eine Akuttherapie erforderten, die normalisierte Anzahl der vom Prüfarzt bestätigten moderaten bis schweren HAE-Attacken, die normalisierte Anzahl der vom Prüfarzt bestätigten HAE-Attacken mit hoher Morbidität und das Erreichen einer HAE-Attackenfreiheit. Die normalisierte Anzahl der vom Prüfarzt bestätigten HAE-Attacken wurde als monatliche Attackenrate angegeben, operationalisiert als die Anzahl der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während eines jeweiligen Beobachtungszeitraums dividiert durch die Anzahl der Tage des jeweiligen Beobachtungszeitraums, multipliziert mit 28 Tagen. Ein Monat wurde als 28 Tage definiert. Anhand der nach *HAE Attack Assessment and Reporting Procedures* (HAARP) festgelegten

Definitionen wurde der Schweregrad einer HAE-Attacke nach mild (vorübergehendes oder leichtes Unbehagen), moderat (leichte bis mäßige Einschränkung der Aktivität, möglicherweise ist etwas Hilfe erforderlich) und schwer (starke Einschränkung der Aktivität, Hilfe erforderlich) kategorisiert. Eine HAE-Attacke mit hoher Morbidität wurde festgelegt als jede HAE-Attacke, die entweder schwerwiegend war und zu einem Krankenhausaufenthalt führte, die hämodynamisch signifikant war (systolischer Blutdruck < 90 , erforderte intravenöse Hydratation oder verbunden mit Synkope oder Beinahe-Synkope) oder die eine laryngeale HAE-Attacke war. Die klinischen Wirksamkeitsendpunkte wurden jeweils separat für die folgenden Beobachtungszeiträume ausgewertet (siehe Abbildung 4-4):

- Behandlungszeitraum insgesamt (Tag 0 bis Tag 364),
- Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182),
- Behandlungszeitraum B (Tag 183 bis Tag 364),
- Zeitraum des angenommenen Fließgleichgewichts (*Steady-State*) während des Behandlungszeitraums insgesamt (Tag 70 bis Tag 364),
- Zeitraum des angenommenen Fließgleichgewichts (*Steady-State*) während des Behandlungszeitraums A (Tag 70 bis Tag 182).

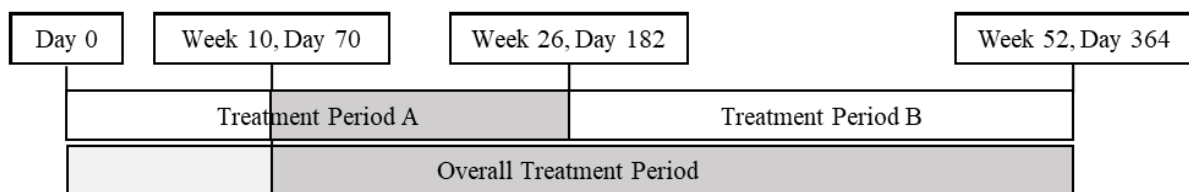


Abbildung 4-4: Auswertungszeiträume der klinischen Wirksamkeitsendpunkte

Des Weiteren war ein exploratives Ziel der Studie den Effekt von Lanadelumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu bewerten (24). Dies wurde untersucht mit Hilfe der Fragebögen *Parent or Caregiver Proxy Report of Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL), einem generischen Instrument zur Messung der Lebensqualität pädiatrischer Patienten mit chronischen Erkrankungen, *Family Impact Module* (FIM) des PedsQL, um die Belastung der Eltern/Pflegeperson und der Familie zu erfassen und *EQ-5D Youth* (EQ-5D-Y), einem generischen Proxy-Instrument zur Messung des Gesundheitszustands.

Von den 21 Patienten, die mindestens eine Studienintervention erhielten, schlossen insgesamt 20 Patienten (95,2 %) sowohl den Behandlungszeitraum A als auch den Behandlungszeitraum B und somit den kompletten Behandlungszeitraum der Studie ab. Ein Patient (4,8 %) im Alter von 2 bis < 6 Jahren brach die Studie nach weniger als 12 Wochen an

Tag 32 im Behandlungszeitraum A vorzeitig ab, weil die Eltern bzw. die Erziehungsberechtigten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme widerriefen.

Für die Beschreibung des medizinischen Nutzens von Lanadelumab in der vorliegenden Indikation werden hiernach die wesentlichen und relevanten Studienendpunkte nach 26 Wochen (Behandlungszeitraum A, Tag 0 bis Tag 182) und 52 Wochen (Behandlungszeitraum insgesamt, Tag 0 bis Tag 364) präsentiert (24). Dabei werden die Studienendpunkte insgesamt für alle Patienten der SPRING-Studie sowie sofern verfügbar separat nach dem jeweiligen Dosierungsschema dargestellt. Alle Auswertungen basieren auf der Sicherheitspopulation, die definiert war als die Anzahl der eingeschlossenen Patienten, die eine Dosis von Lanadelumab erhielten.

Die wesentlichen relevanten Ergebnisse zur Beurteilung der Wirksamkeit sind im Folgenden abgebildet.

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Tabelle 4-37: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie SPRING nach 26 und 52 Wochen (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Lanadelumab 150 mg q2wks N = 17	Lanadelumab 150 mg q4wks N = 4	Lanadelumab Total N = 21	Lanadelumab Total N = 21 ^a
	Woche 26			Woche 52
Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken				
Monatliche Attackenrate zu Baseline ^b MW (SD)	1,84 (1,65)	1,86 (1,03)	1,84 (1,53)	
Monatliche Attackenrate ^c MW (SD)	0,08 (0,21)	0,15 (0,31)	0,10 (0,22)	0,08 (0,16)
MWD (SD) / Prozentuale Veränderung	-1,75 (1,63) / - 93,4	-1,71 (0,77) / - 95,3	-1,75 (1,48) / - 93,8	-1,76 (1,49) / - 94,8
Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken, die eine Akuttherapie erforderten				
Monatliche Attackenrate zu Baseline ^b MW (SD)	1,41 (1,82)	0,81 (1,63)	1,30 (1,76)	
Monatliche Attackenrate ^c MW (SD)	0,07 (0,18)	0,15 (0,31)	0,09 (0,20)	0,07 (0,16)
MWD (SD) / Prozentuale	-1,34 (1,77) /	-0,66 (1,32) /	-1,21 (1,69) /	-1,23 (1,71) /

Endpunkt	Lanadelumab 150 mg q2wks N = 17	Lanadelumab 150 mg q4wks N = 4	Lanadelumab Total N = 21	Lanadelumab Total N = 21 ^a
	Woche 26			Woche 52
Veränderung	- 93,3	- 81,1	- 92,5	- 93,4
Anzahl Prüfarzt-bestätigter moderater bis schwerer HAE-Attacken				
Monatliche Attackenrate zu Baseline ^b MW (SD)	1,32 (1,38)	1,06 (0,92)	1,27 (1,29)	
Monatliche Attackenrate ^c MW (SD)	0,07 (0,18)	0,15 (0,31)	0,09 (0,20)	0,08 (0,16)
MWD (SD) / Prozentuale Veränderung	-1,25 (1,36) / - 98,7	-0,90 (0,76) / - 89,5	-1,18 (1,26) / - 97,0	-1,19 (1,26) / - 96,8
Anzahl Prüfarzt-bestätigter HAE-Attacken mit hoher Morbidität				
Monatliche Attackenrate zu Baseline ^b MW (SD)	0,16 (0,31)	0,16 (0,33)	0,16 (0,30)	
Monatliche Attackenrate ^c MW (SD)	0,00 (0,00)	0,04 (0,08)	0,01 (0,03)	0,01 (0,03)
MWD (SD) / Prozentuale Veränderung	-0,16 (0,31) / - 100,0	-0,12 (0,25) / - 76,4	-0,16 (0,29) / - 95,3	-0,16 (0,29) / - 95,2
Erreichen einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attackenfreiheit				
n (%)	14 (82,4)	3 (75,0)	17 (81,0)	16 (76,2)
a: Von den 17 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die ursprünglich Lanadelumab 150 mg q2wks im Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182) erhielten, wurden 7 Patienten während des Behandlungszeitraums B (Tag 183 bis Tag 364) auf q4wks umgestellt. Von den 4 Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren, die ursprünglich Lanadelumab 150 mg q4wks im Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182) erhielten, wurde ein Patient während des Behandlungszeitraums B (Tag 183 bis Tag 364) auf q2wks umgestellt. b: Die monatliche Baseline-Attackenrate ist der Ausgangswert zu Studienbeginn und wurde für jeden Patienten berechnet als die Anzahl der HAE-Attacken während des Beobachtungszeitraums dividiert durch die Anzahl der Tage, die der jeweilige Patient im Beobachtungszeitraum verbracht hat, multipliziert mit 28 Tagen. Ein Monat wurde als 28 Tage definiert. c: Die monatliche Attackenrate wurde für jeden Patienten berechnet als die Anzahl der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während des Beobachtungszeitraums A von 26 Wochen bzw. des gesamten Beobachtungszeitraums von 52 Wochen dividiert durch die Anzahl der Tage, die der jeweilige Patient im Beobachtungszeitraum A von 26 Wochen bzw. des gesamten Beobachtungszeitraums von 52 Wochen verbracht hat, multipliziert mit 28 Tagen. Bei Patienten mit Änderung des Dosierungsintervalls im Anschluss an den Beobachtungszeitraum A wurde die monatliche Attackenrate anhand der Anzahl der HAE-Attacken berechnet, die während des jeweiligen Dosierungsschemas auftraten, dividiert durch die Anzahl der Tage, die der jeweilige Patient im jeweiligen Dosierungsschema verbracht hat, multipliziert mit 28 Tagen. Ein Monat				

Endpunkt	Lanadelumab 150 mg q2wks N = 17	Lanadelumab 150 mg q4wks N = 4	Lanadelumab Total N = 21	Lanadelumab Total N = 21 ^a
	Woche 26			Woche 52
wurde als 28 Tage definiert.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

In der SPRING-Studie zeigten die mit Lanadelumab behandelten Patienten nach 26 Wochen eine mittlere Attackenrate von 0,10 Attacken/Monat gegenüber 1,84 Attacken/Monat zu Studienbeginn (Baseline), was einer Reduktion um 93,8 % entspricht. Ein vergleichbarer Effekt konnte sowohl für die Patienten, die 150 mg Lanadelumab q2wks erhielten, mit einer prozentualen Veränderung der mittleren Attackenrate von - 93,4 % (mittlere Attackenrate von 1,84 auf 0,08 Attacken/Monat) als auch für die Patienten, die 150 mg Lanadelumab q4wks erhielten, mit einer prozentualen Veränderung der mittleren Attackenrate von - 95,3 % (mittlere Attackenrate von 1,86 auf 0,15 Attacken/Monat) beobachtet werden. Für alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte wurden ähnliche Ergebnisse registriert, die allesamt eine konsistente Verbesserung insgesamt und für beide Studienarme nach 26 Wochen mit ähnlichen Effektstärken gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn demonstrierten. Insgesamt waren 17 von 21 Patienten (81,0 %; 3 von 4 Patienten unter q4wks; 14 von 17 Patienten unter q2wks) nach 26 Wochen unter Lanadelumab attackenfrei. Die erzielten Lanadelumab-vermittelten Effekte nach 26 Wochen sind vergleichbar mit den Ergebnissen bei jugendlichen und erwachsenen Patienten, die in der HELP-Studie 300 mg Lanadelumab q2wks über 26 Wochen erhielten. Hier konnte eine Reduktion der mittleren Attackenrate von 87 % gegenüber Placebo gezeigt werden (25).

Zusätzlich dargestellt werden die Studiendaten zur Wirksamkeit nach 52 Wochen. Für insgesamt 7 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren wurde das Dosierungsintervall von q2wks auf q4wks reduziert, während hingegen für einen Patient im Alter von 2 bis < 6 Jahren das Dosierungsintervall von q4wks auf q2wks angepasst wurde. Zum Zeitpunkt des Wechsels war dieser Patient 6 Jahre alt.

Nach 52-wöchiger Behandlung bestätigte sich eine anhaltende Wirksamkeit von Lanadelumab zur Prophylaxe von HAE-Attacken. Die mittlere Attackenrate konnte unter Lanadelumab von 1,84 Attacken/Monat zu Beginn der Studie (Baseline) um 94,8 % auf 0,08 Attacken/Monat gesenkt werden. Darüber hinaus zeigten die mit Lanadelumab behandelten Patienten eine gleichermaßen deutliche Verbesserung in der Anzahl von HAE-Attacken, die eine Akuttherapie erforderten, der Anzahl moderater bis schwerer HAE-Attacken sowie der Anzahl von HAE-Attacken mit hoher Morbidität im Vergleich zu Studienbeginn. Das heißt die Lanadelumab-induzierte Reduktion der HAE-Attacken insgesamt überträgt sich im Ausmaß ebenso auf die Reduktion schwerer HAE-Attacken und HAE-Attacken mit hoher Morbidität inkl. Kehlkopfattacken. Insgesamt 16 Patienten (76,2 %) wiesen während des gesamten Behandlungszeitraums eine HAE-Attackenfreiheit auf und waren somit vollständig kontrolliert. Dies unterstreicht insbesondere auch im Hinblick auf schwere und potenziell

lebensbedrohliche laryngeale HAE-Attacken die nachhaltige Wirksamkeit von Lanadelumab als LTP bei pädiatrischen HAE-Patienten ab 2 bis < 12 Jahren.

Die Studienergebnisse für die Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden nachfolgend beschrieben. Diese wurden in der SPRING-Studie mit Hilfe des PedsQL in Kombination mit dem PedsQL-FIM bewertet. Das PedsQL ist ein etabliertes Messinstrument, welches zuvor bereits zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von HAE-Patienten eingesetzt wurde (20, 30, 31). Es wird in 4 Dimensionen die körperliche Funktionalität (8 Items), die emotionale Funktionalität (5 Items), die soziale Funktionalität (5 Items) und die schulische Funktionalität (3 bzw. 5 Items) gemessen. Für Kleinkinder im Alter von 2 bis 4 Jahren wird hierbei die schulische Funktionalität auf Basis der Angaben der Eltern in 3 Items bestimmt, während für Kinder im Alter von 5 bis 7 Jahren und Kinder im Alter von 8 bis 12 Jahren diese mit Hilfe von 5 Items durch die Befragung der Kinder ermittelt wird (32). Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 0 bis 4 (0 = nie Probleme, 1 = fast nie Probleme, 2 = manchmal Probleme, 3 = oftmals Probleme, 4 = fast immer Probleme). Anschließend werden die Werte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert, wobei ein höherer Gesamtskalenwert eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeutet. Eine Veränderung von 4,5 Punkten auf der Gesamtskala gilt als minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (*minimal clinically important difference*, MCID). In der SPRING-Studie wurden die altersspezifischen Versionen des PedsQL auf der Grundlage des Alters der inkludierten Patienten bei Studieneinschluss verwendet. Das separate Modul des *Pediatric Quality of Life Inventory*™, das PedsQL-FIM dient der Erhebung der Belastung für die jeweilige Pflegeperson bzw. der Eltern von betroffenen Kindern mit chronischen Erkrankungen. Insgesamt umfasst der PedsQL-FIM 36 Fragen mit jeweils 6 Skalen zur Messung der Dimensionen der von den Eltern angegebenen körperlichen Funktionalität (6 Items), der emotionalen Funktionalität (5 Items), der sozialen Funktionalität (4 Items), der kognitiven Funktionalität (5 Items), der Kommunikation (3 Items) und der Sorgen (5 Items); sowie 2 Skalen zur Messung der von den Eltern angegebenen Funktionalität der Familie/Alltagsaktivitäten (3 Items) und familiäre Beziehungen (5 Items). Die Bewertung der Items erfolgt analog zum Kernmodul (PedsQL) mit einer Likert-Skala von 0 bis 4 Punkten und einer anschließenden Transformation in eine 0 bis 100 Skala, wobei 100 den bestmöglichen Zustand repräsentiert (33).

Darüber hinaus wurde im Rahmen der SPRING-Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D-Y (Jugendversion des EQ-5D) erhoben. Der EQ-5D-Y ist ein speziell für Kinder und Jugendliche ab 8 Jahren entwickeltes standardisiertes Instrument für den Gesundheitszustand, das 5 Dimensionen umfasst (Mobilität, Selbstversorgung, übliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depression) und einer visuellen Analogskala (VAS) von 20 cm für den allgemeinen Gesundheitszustand. Die Studienteilnehmer bewerteten dazu selbstständig ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100. Ein höherer Wert auf dem EQ-5D-Y zeigt einen besseren allgemeinen Gesundheitszustand an. Für Kinder, die nicht in der Lage sind, ihren Gesundheitszustand selbstständig zu beurteilen, existieren zwei Proxy Versionen des EQ-5D-Y, die von geeigneten Pflege- oder Bezugspersonen zur Einschätzung des Gesundheitszustandes des Patienten verwendet werden können. In Version 1 wird der Gesundheitszustand des Kindes allein aus Sicht der Pflege- oder Bezugsperson erfasst

und in Version 2 aus der Sicht des Patienten selbst durch die Pflege- oder Bezugsperson geschätzt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie SPRING (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Baseline		Studienende ^a		Veränderung	
	n	MW (SEM ^b)	n	MW (SEM ^b)	n	MWD (SEM) / MCID ^c erreicht, n (%)
PedsQL Gesamtscore						
Kinder 8 bis 12 Jahre	12	78,71 (3,53)	13	91,56 (2,89)	12	14,31 (3,38) / 9 (69,2)
Kinder 5 bis 7 Jahre	6	67,86 (4,67)	5	95,24 (4,47)	5	30,00 (8,30) / 4 (80,0)
Kleinkinder 2 bis 4 Jahre	2	63,75 (3,75)	2	94,38 (5,63)	2	30,63 (9,38) / 2 (100,0)
PedsQL-FIM Gesamtscore						
Kinder 8 bis 12 Jahre	13	81,04 (3,78)	13	94,39 (2,10)	13	13,35 (2,96)
Kinder 5 bis 7 Jahre	6	61,81 (5,92)	5	95,97 (2,92)	5	34,31 (8,08)
Kleinkinder 2 bis 4 Jahre	2	62,85 (23,26)	2	78,82 (19,10)	2	15,97 (4,17)
Total	21	73,81 (3,82)	20	93,23 (2,33)	20	18,85 (3,37)
EQ-5D-Y-VAS						
Lanadelumab 150 mg q2wks	17	95,0 (71 – 100)	17	97,8 (85 – 100)		n. b.
Lanadelumab 150 mg q4wks	3	86,7 (85 – 90)	3	95,7 (95 – 97)		n. b.
Total	20	93,8 (71 – 100)	20	97,5 (85 – 100)		n. b.
a: Studienende: nach Abschluss des gesamten 52-wöchigen Behandlungszeitraums wurden die Patienten je nach Dosierungsschema von 150 mg Lanadelumab (q2wks oder q4wks) für weitere 2 bzw. 4 Wochen nachbeobachtet, was das Studienende darstellt. b: Min, max statt SEM bei EQ-5D-Y-VAS c: MCID (nur definiert für PedsQL): eine Veränderung von mindestens 4,5 Punkten auf der Gesamtskala Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Beginn der SPRING-Studie (Baseline) betrug der mittlere PedsQL-Gesamtscore 78,71 bei Kindern von 8 bis < 12 Jahre, 67,86 bei Kindern von 5 bis 7 Jahre und 63,75 bei Kleinkindern von 2 bis 4 Jahre. Aus dem mittleren PedsQL-Gesamtscore zu Studienende geht eine Verbesserung der Lebensqualität der Kinder durch die Behandlung mit Lanadelumab hervor. Der mittlere PedsQL-Gesamtscore erhöhte sich unter Lanadelumab bei den Kindern von 8 bis < 12 Jahren um 14,31 Punkte, bei den Kindern von 5 bis 7 Jahren um 30,00 Punkte und bei den

Kleinkindern von 2 bis 4 Jahre um 30,63 Punkte. Somit konnte der minimale klinisch bedeutsame Unterschied MCID von 4,5 Punkten für jede Altersgruppe erreicht werden (32). Bis Studienende konnte bei 9 von 13 der Kinder von 8 bis < 12 Jahre (69,2 %), bei 4 von 5 der Kinder von 5 bis 7 Jahre (80,0 %) und bei 2 von 2 der Kleinkinder von 2 bis 4 Jahre (100 %) eine klinisch bedeutsame Verbesserung erreicht werden. Auch die Familien und Angehörigen meldeten eine verbesserte Lebensqualität. Der von den Eltern/Pflegepersonen der Patienten berichtete mittlere PedsQL-FIM-Gesamtscore betrug bei Studienbeginn 73,81. Bis zum Studienende konnte ein Anstieg um 18,85 Punkte unter Lanadelumab verzeichnet werden, was auf eine verbesserte Funktionsfähigkeit insgesamt und weniger negative Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität der Familien hindeutet. Eine leichte Verbesserung zu Studienende im Vergleich zum Studienbeginn zeigen die Ergebnisse des EQ-5D-Y. Der hohe mittlere EQ-5D-Y-VAS-Ausgangswert von 93,8 konnte während des gesamten Studienverlaufs bestätigt werden, und erhöhte sich zu Studienende auf 97,5. Somit zeigten alle eingesetzten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine durch Lanadelumab vermittelte Verbesserung für die Patienten und ihre Familien im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Bei der Auswertung der UE wurden für Lanadelumab keine neuen Sicherheitssignale detektiert und das bereits bekannte, gute Sicherheitsprofil aus der HELP-Studie und der HELP-OLE konnte grundsätzlich bestätigt werden (25, 26). Die Ergebnisse (exklusive HAE-Attacken) der SPRING-Studie sind nachfolgend zusammengefasst.

Tabelle 4-39: Ergebnisse zur Sicherheit aus der Studie SPRING nach 26 Wochen und 52 Wochen (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Lanadelumab Total ^a			
	Woche 26		Woche 52	
	N	n (%)	N	n (%)
Patienten mit ≥ 1 UE	21	14 (66,7)	21	17 (81,0)
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden UE	21	0 (0)	21	0 (0)
Patienten mit ≥ 1 schweren UE	21	1 (4,8)	21	1 (4,8)
Patienten mit ≥ 1 UE, die zum Therapieabbruch führen	21	0 (0)	21	0 (0)
Patienten mit ≥ 1 UE, die zum Tod führen	21	0 (0)	21	0 (0)
a: Von den 17 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die ursprünglich Lanadelumab 150 mg q2wks im Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182) erhielten, wurden 7 Patienten während des Behandlungszeitraums B (Tag 183 bis Tag 364) auf q4wks umgestellt. Von den 4 Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren, die ursprünglich Lanadelumab 150 mg q4wks im Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182)				

Endpunkt	Lanadelumab Total ^a			
	Woche 26		Woche 52	
	N	n (%)	N	n (%)
erhielten, wurde ein Patient während des Behandlungszeitraums B (Tag 183 bis Tag 364) auf q2wks umgestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle 4-40: Ergebnisse zur Sicherheit aus der Studie SPRING nach 26 Wochen und 52 Wochen nach Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) und *Preferred Terms* (PT) (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Lanadelumab Total ^a			
	Woche 26		Woche 52	
	N	n (%) ^b	N	n (%) ^b
Patienten mit ≥ 1 UE ^c				
Augenerkrankungen (SOC)	21	< 2	21	2 (9,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	21	2 (9,5)	21	5 (23,8)
<i>Abdominaler Schmerz (PT)</i>	21	< 2	21	2 (9,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	21	8 (38,1)	21	8 (38,1)
<i>Schmerzen an der Injektionsstelle (PT)</i>	21	6 (28,6)	21	6 (28,6)
<i>Erythem an der Injektionsstelle (PT)</i>	21	3 (14,3)	21	3 (14,3)
<i>Pyrexie (PT)</i>	21	2 (9,5)	21	2 (9,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	21	9 (42,9)	21	11 (52,4)
<i>Nasopharyngitis (PT)</i>	21	2 (9,5)	21	2 (9,5)
<i>Infektion der oberen Atemwege (PT)</i>	21	2 (9,5)	21	2 (9,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	21	4 (19,0)	21	6 (28,6)
<i>Hautabschürfung (PT)</i>	21	< 2	21	3 (14,3)
<i>Gelenkverletzung (PT)</i>	21	< 2	21	2 (9,5)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes (SOC)	21	< 2	21	3 (14,3)

Endpunkt	Lanadelumab Total ^a			
	Woche 26		Woche 52	
	N	n (%) ^b	N	n (%) ^b
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten, Polypen) (SOC)	21	< 2	21	3 (14,3)
<i>Papillom der Haut (PT)</i>	21	< 2	21	3 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	21	2 (9,5)	21	3 (14,3)
<i>Kopfschmerz (PT)</i>	21	2 (9,5)	21	3 (14,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	21	3 (14,3)	21	5 (23,8)
<i>Nasale Kongestion (PT)</i>	21	< 2	21	2 (9,5)
Erkrankungen von Haut und Unterhautgewebe (SOC)	21	< 2	21	2 (9,5)
Patienten mit ≥ 1 schweren UE ^d				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	21	1 (4,8)	21	1 (4,8)
<i>Erythem an der Injektionsstelle (PT)</i>	21	1 (4,8)	21	1 (4,8)
a: Von den 17 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, die ursprünglich Lanadelumab 150 mg q2wks im Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182) erhielten, wurden 7 Patienten während des Behandlungszeitraums B (Tag 183 bis Tag 364) auf q4wks umgestellt. Von den 4 Patienten im Alter von 2 bis < 6 Jahren, die ursprünglich Lanadelumab 150 mg q4wks im Behandlungszeitraum A (Tag 0 bis Tag 182) erhielten, wurde ein Patient während des Behandlungszeitraums B (Tag 183 bis Tag 364) auf q2wks umgestellt. b: Dargestellt sind die Ereignisse von ≥ 2 Patienten. c: SOC und PT sind dargestellt, wenn ein Ereignis bei ≥ 2 Patienten aufgetreten ist. d: SOC und PT sind dargestellt, wenn ein Ereignis bei ≥ 1 Patienten aufgetreten ist. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Im gesamten Behandlungszeitraum von 52 Wochen unter Lanadelumab wurde insgesamt bei 17 Patienten (81,0 %) mindestens ein UE dokumentiert. Die häufigsten UE waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei 11 Patienten (52,4 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei 8 Patienten (38,1 %) und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei 6 Patienten (28,6 %). Es gab darüber hinaus nach 52 Wochen unter der Behandlung mit Lanadelumab keine Todesfälle und schwerwiegenden UE. Bei einem Patienten wurde ein schweres UE in Form einer Erythembildung an der Injektionsstelle gemeldet (24). Der Schweregrad dieses Ereignisses wurde vom Prüfarzt auf Grundlage des Durchmessers des Erythems und der in der Studie

verwendeten Bewertungskriterien als "Grad 4" („Erythem“ oder „Ausschlag an der Injektionsstelle“ größer als 50 mm) eingestuft. Die restlichen aufgetretenen UE wurden allesamt als leicht bis moderat bewertet. UE-bedingte Behandlungsunterbrechungen oder Therapieabbrüche wurden nach 52 Wochen nicht verzeichnet. Neben der gezeigten Wirksamkeit von Lanadelumab als LTP von wiederkehrenden Attacken des HAE bei Kindern ab 2 bis < 12 Jahren, zeigen die Daten der SPRING-Studie keine neuen Sicherheitssignale und bestätigen das gute Sicherheitsprofil aus der HELP-Studie und der HELP-OLE über einen Behandlungszeitraum von insgesamt 52 Wochen auch für die pädiatrische Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (25, 26).

Die pivotale SPRING-Studie ist die erste multizentrische klinische Studie, die eine LTP bei pädiatrischen Patienten mit wiederkehrenden Attacken des HAE ab 2 bis < 12 Jahren hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit über 52 Wochen untersucht (5, 24). Die SPRING-Studienergebnisse bestätigen die Wirksamkeit von Lanadelumab zur LTP, die für die jugendlichen und erwachsenen Patienten mit HAE ab 12 Jahren bereits bekannt war, auch bei pädiatrischen Patienten ab 2 bis < 12 Jahren. Für Jugendliche und Erwachsene mit HAE konnte unter Lanadelumab ebenso eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachgewiesen werden. Mit der SPRING-Studie konnte im Vergleich vor Therapiebeginn mit Lanadelumab erstmals eine Steigerung der Lebensqualität für Patienten < 12 Jahren sowie deren Familien erreicht werden, was den Nutzen von Lanadelumab für diese Patientenpopulation zusätzlich unterstreicht. Darüber hinaus demonstrieren die Studienresultate, dass eine Verlängerung des Dosierungsintervalls von 150 mg Lanadelumab q2wks auf q4wks für Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren, deren HAE-Erkrankung unter Lanadelumab gut kontrolliert ist, eine Option darstellt, die nicht mit einem Verlust der Wirksamkeit assoziiert ist.

In der Gesamtschau zeigen sich für Lanadelumab eine langanhaltende Wirksamkeit, positive Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine gute Sicherheit sowie Verträglichkeit.

Lanadelumab ist die einzige zugelassene LTP für HAE-Patienten im Alter ab 2 bis < 6 Jahren. Für diese vulnerable Patientenpopulation steht somit erstmals eine wissenschaftlich untersuchte, sichere und wirksame Option zur Verfügung, die eine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität und damit eine Reduktion des Einsatzes von Akuttherapien sowie eine Normalisierung des Patientenlebens im Versorgungsalltag ermöglicht und dadurch eine therapeutische Lücke schließt (22, 23, 25, 26).

Der in den relevanten systematischen Leitlinien einheitlich empfohlene Therapiestandard, die LTP mit C1-INH, ist in der Zielpopulation erst ab 6 Jahren und ausschließlich als intravenöse Darreichungsform (C1-INH-IV) zugelassen. Diese geht jedoch aufgrund der Notwendigkeit der intravenösen Gabe alle 3 bis 4 Tage mit einer hohen Therapielast für die pädiatrischen Patienten, aber auch für ihre Angehörigen, einher (34, 35). Mit Lanadelumab steht nun erstmals eine Therapieoption mit geringerer Therapielast als verlässliche LTP mit einer subkutanen und weniger häufigen Anwendung für pädiatrische Patienten mit HAE ab 2 bis < 12 Jahren zur Verfügung. So bietet Lanadelumab sowohl betroffenen Kindern die Möglichkeit einer

altersgerechten Entwicklung und der Teilhabe an normalen Aktivitäten des Lebens als auch den Familien und Angehörigen Sicherheit in Alltagssituationen ohne ständige Angst vor einer weiteren, möglicherweise schweren HAE-Attacke haben zu müssen. Lanadelumab trägt somit wesentlich zur Deckung des bestehenden therapeutischen Bedarfs für diese junge, vulnerable und potenziell hoch morbid Population bei.

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 4-41: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab 2 bis < 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE	Zusatznutzen nicht belegt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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. Takeda Pharmaceuticals International AG. Fachinformation TAKHZYRO 150 mg/300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand: November 2023]. 2023.
2. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 15.11.2023 granting amending the marketing authorisation granted by Decision C(2018)7971(final) for “TAKHZYRO - lanadelumab”, an orphan medicinal product for human use. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-277. G-BA Beratung. 2021;2021-B-277.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Dezember 2022,. 2023;Stand: 7. April 2023.
5. Maurer M, Lumry WR, Li HH, Aygoren-Pursun E, Busse PJ, Jacobs J, et al. Lanadelumab in Patients 2 to Less Than 12 Years Old With Hereditary Angioedema: Results From the Phase 3 SPRING Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023.
6. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report on extension of marketing authorisation an extension of indication TAKHZYRO (EMA/CHMP/313292/2023). 2023.
7. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE Pathophysiology and Underlying Mechanisms. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;51(2):216-29.
8. Bernstein JA. Severity of Hereditary Angioedema, Prevalence, and Diagnostic Considerations. Am J Manag Care. 2018;24:S292-S98.
9. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. N Engl J Med. 2020;382(12):1136-48.
10. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy. 2022;77(7):1961-90.

11. Riedler J. Respiratory emergencies in childhood and adolescence. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2011;159(10):938-47.
12. Martinez-Saguer I, Rusicke E, Aygoren-Pursun E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):131 e1-7.
13. Bork K. Clinical Studies of Sudden Upper Airway Obstruction in Patients With Hereditary Angioedema Due to C1 Esterase Inhibitor Deficiency. *Arch Int Med.* 2003;163:1229-35.
14. Grivcheva-Panovska V, Giannetti B. Hereditary Angioedema Attack in Utero and Treatment of the Mother and Fetus. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4(5):595-600.
15. Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL. Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55(10):935-42.
16. Boyle RJ, Nikpour M, Tang ML. Hereditary angio-oedema in children: a management guideline. *Pediatric allergy and immunology.* 2005;16(4):288-94.
17. 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.
18. Longhurst H, Bygum A. The Humanistic, Societal, and Pharmaco-economic Burden of Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):230-9.
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 Asthma Proc.* 2014;35(1):47-53.
20. Engel-Yeger B, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, Kohalmi KV, Kessel A. Health-related quality of life among children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(4):370-6.
21. 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(1):1-9.
22. Buttgereit T, Vera C, Weller K, Gutsche A, Grekowitz EM, Aykanat S, et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(10):3744-51.
23. 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.
24. Shire. Clinical Study Report Amendment 1.0: SHP643-301. An Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE) in Pediatric Subjects 2 to <12 years of Age (SPRING STUDY). 2022.
25. 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.
26. Banerji A, Bernstein JA, Johnston DT, Lumry WR, Magerl M, Maurer M, et al. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study. *Allergy.* 2022;77(3):979-90.
27. Bennett G, Craig T. Hereditary angioedema with a focus on the child. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(1):70-3.

28. Farkas H. Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2010;6(1):1-10.
29. U.S. Department of Health and Human Services NIOH. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) Pediatric Toxicity Tables. 2007;November 2007 Draft.
30. Kessel A, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, Kohalmi KV, Engel-Yeger B. The relationship between anxiety and quality of life in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(7):692-8.
31. Aabom A, Nguyen D, Fisker N, Bygum A. Health-related quality of life in Danish children with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(6):440-6.
32. Varni JW, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003;3:329-41.
33. Varni JW, Sherman SA, Burwinkle TM, Dickinson PE, Dixon P. The PedsQL Family Impact Module: preliminary reliability and validity. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:55.
34. Anderson J, Maina N. Reviewing clinical considerations and guideline recommendations of C1 inhibitor prophylaxis for hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy*. 2022;12(1):e12092.
35. Johnston DT, Smith RC. Hereditary angioedema: Special considerations in children. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(Suppl 1):S43-S6.
36. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hebert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:72.
37. Takeda Manufacturing Austria AG. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: September 2022]. 2022.
38. CSL Behring GmbH. Fachinformation Berinert 2000/3000® [Stand: April 2022]. 2022.
39. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(2):170-7.
40. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67.
41. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009;338:b1147.
42. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(8):857-64.

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 ²¹] – 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

²¹ 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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	09.10.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	“Lanadelumab”[tiab] OR “Lanadelumab”[Supplementary Concept]	97
#2	“Takhzyro”[tiab]	10
#3	“Dx-2930”[tiab] OR “Dx 2930”[tiab] OR “Dx2930”[tiab] OR (“Dx”[tiab] AND “2930”[tiab]) OR “SHP-643”[tiab] OR “SHP 643”[tiab] OR “SHP643”[tiab] OR (“SHP”[tiab] AND “643”[tiab]) OR “TAK-743”[tiab] OR “TAK 743”[tiab] OR “TAK743”[tiab] OR (“TAK”[tiab] AND “743”[tiab])	9
#4	#1 OR #2 OR #3	102

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	09.10.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	“Lanadelumab”:ti,ab,kw	55
#2	“Takhzyro”:ti,ab,kw	4
#3	“Dx-2930”:ti,ab,kw OR “Dx 2930”:ti,ab,kw OR “Dx2930”:ti,ab,kw OR (“Dx”:ti,ab,kw AND “2930”:ti,ab,kw) OR “SHP-643”:ti,ab,kw OR “SHP 643”:ti,ab,kw OR “SHP643”:ti,ab,kw OR (“SHP”:ti,ab,kw AND “643”:ti,ab,kw) OR “TAK- 743”:ti,ab,kw OR “TAK 743”:ti,ab,kw OR “TAK743”:ti,ab,kw OR (“TAK”:ti,ab,kw AND “743”:ti,ab,kw)	27
#4	#1 OR #2 OR #3	75

Cochrane Reviews	4
Cochrane Protocols	0
Trials	71
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	09.10.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'lanadelumab'/exp OR lanadelumab:ti,ab,kw	427
#2	'takhzyro'/exp OR takhzyro:ti,ab,kw	414
#3	'Dx-2930':ti,ab,kw OR 'Dx 2930':ti,ab,kw OR Dx2930:ti,ab,kw OR (Dx:ti,ab,kw AND 2930:ti,ab,kw) OR 'SHP-643':ti,ab,kw OR 'SHP 643':ti,ab,kw OR SHP643:ti,ab,kw OR (SHP:ti,ab,kw AND 643:ti,ab,kw) OR 'TAK-743':ti,ab,kw OR 'TAK 743':ti,ab,kw OR TAK743:ti,ab,kw OR (TAK:ti,ab,kw AND 743:ti,ab,kw)	41
#4	#1 OR #2 OR #3	457

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ 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](http://www.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	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	09.10.2023
Suchstrategie	Intervention: 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) Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	19

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.10.2023
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)
Treffer	11

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	09.10.2023
Suchstrategie	La nadelumab 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)
Treffer	60 Einträge für 39 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
1	Banerji, A., Busse, P., Shennak, M., Lumry, W., Davis-Lorton, M., Wedner, H. J., Jacobs, J., Baker, J., Bernstein, J. A., Lockey, R., Li, H. H., Craig, T., Cicardi, M., Riedl, M., Al-Ghazawi, A., Soo, C., Iarrobino, R., Sexton, D. J., TenHoor, C., Kenniston, J. A., Faucette, R., Still, J. G., Kushner, H., Mensah, R., Stevens, C., Biedenkapp, J. C., Chyung, Y. & Adelman, B. 2017. Inhibiting Plasma Kallikrein for Hereditary Angioedema Prophylaxis. The New England journal of medicine, 376, 717-28.	A1 – Studienpopulation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ 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

ClinicalTrials.gov					
Nr.	ID	Titel	Jahr	Link	Ein-/Ausschlussgrund
1	Nct04590586	Study of Multiple Candidate Agents for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients	2020	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04590586	A1 - Studienpopulation
2	Nct04422509	Lanadelumab for Treatment of COVID-19 Disease	2020	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04422509	A1 - Studienpopulation
3	Nct05297786	Hemodialysis.-Induced Hypotension Therapy for End Stage Kidney Disease	2022	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05297786	A1 - Studienpopulation
4	Nct04278885	Lanadelumab in FXII-associated Cold Autoinflammatory Syndrome (FACAS)	2020	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04278885	A1 - Studienpopulation
5	Nct04848272	Inhibition of Plasma Kallikrein as a New Therapy for Lung Injury	2021	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04848272	A1 - Studienpopulation
6	Nct01923207	A Single Increasing Dose Study to Assess Safety and Tolerability of DX-2930 in Healthy Subjects	2013	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01923207	A1 - Studienpopulation
7	Nct02586805	Efficacy and Safety Study of DX-2930 to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE	2016	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02586805	A1 - Studienpopulation
8	Nct02093923	A Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DX-2930 in Hereditary Angioedema Participants	2014	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02093923	A1 - Studienpopulation
9	Nct02741596	Long-term Safety and Efficacy Study of DX-2930 (SHP643) to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE	2016	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02741596	A1 - Studienpopulation

ClinicalTrials.gov					
Nr.	ID	Titel	Jahr	Link	Ein-/Ausschlussgrund
10	Nct03401671	Study of Lanadelumab in Healthy Japanese and Matched Caucasian Adult Subjects	2018	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03401671	A1 - Studienpopulation
11	Nct04180163	Efficacy and Safety of Lanadelumab (SHP643) in Japanese Participants With Hereditary Angioedema (HAE)	2019	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04180163	A1 - Studienpopulation
12	Nct04070326	A Study of Lanadelumab to Prevent Hereditary Angioedema (HAE) Attacks in Children	2019	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04070326	A5 - Studientyp
13	Nct03918239	A Study to Determine the Bioavailability of Lanadelumab (SHP643) Administered Subcutaneously With the Prefilled Syringe and the Autoinjector in Healthy Adult Volunteer Participants	2019	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03918239	A1 - Studienpopulation
14	Nct04460105	Lanadelumab in Participants Hospitalized With COVID-19 Pneumonia	2020	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04460105	A1 - Studienpopulation
15	Nct04206605	A Study of Lanadelumab in Teenagers and Adults to Prevent Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor (C1-INH)	2020	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04206605	A1 - Studienpopulation
16	Nct04444895	A Study of Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention of Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor	2021	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04444895	A1 - Studienpopulation
17	Nct04687137	Expanded Access Program With Lanadelumab for Japanese People With Hereditary Angioedema	2021	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04687137	A1 - Studienpopulation
18	Nct05460325	A Study of Lanadelumab (SHP643) in Chinese Participants With Hereditary Angioedema (HAE)	2022	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05460325	A1 - Studienpopulation
19	Nct04503603	A Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Lanadelumab Administered Intravenously in Healthy Adult Volunteer Participants	2020	https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04503603	A1 - Studienpopulation

EU-CTR					
Nr.	ID	Titel	Jahr	Link	Ein-/Ausschlussgrund
1	2019-001235-31	Factor XII-associated cold autoinflammatory syndrome (FACAS) linked to kallikrein-kinin pathology: Proof of concept treatment with Lanadelumab (DX-2930)	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001235-31	A1 - Studienpopulation
2	2018-004136-30	An Open-Label, Pilot Study to assess the effect of Lanadelumab on the clinical signs and symptoms of Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004136-30	A1 - Studienpopulation

EU-CTR					
Nr.	ID	Titel	Jahr	Link	Ein-/Ausschlussgrund
3	2015-005255-27	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)	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005255-27	A1 - Studienpopulation
4	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)	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003943-20	A1 - Studienpopulation
5	2019-001703-20	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 Normal C1-Inhibitor (C1-INH) and Acquired Angioedema (AAE) Due to C1-INH Deficiency	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20	A1 - Studienpopulation
6	2022-000757-93	An Open-Label, Long Term Safety and Efficacy Study of Donidalorsen in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (HAE)	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000757-93	A1 - Studienpopulation
7	2021-001226-21	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3, Three-way Crossover Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of KVD900, an Oral Plasma Kallikrein Inhibitor, for On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients with Hereditary Angioedema Type I or II	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001226-21	A1 - Studienpopulation
8	2020-002472-12	Lanadelumab for treatment of COVID-19 disease	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002472-12	A1 - Studienpopulation
9	2018-002093-42	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	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002093-42	A5 - Studientyp
10	2022-002621-98	A Phase 3 Multi-center, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lanadelumab (SHP643) in Japanese Subjects with Hereditary Angioedema	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002621-98	A1 - Studienpopulation

EU-CTR					
Nr.	ID	Titel	Jahr	Link	Ein-/Ausschlussgrund
11	2019-004823-20	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)	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004823-20	A1 - Studienpopulation

ICTRP					
Nr.	ID	Titel	Jahr	Link	Ein-/Ausschlussgrund
1	Eucr2018-004136-30-De	Lanadelumab tested in patients suffering from hereditary angioedema with normal C1-Inhibitor	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004136-30	A1 - Studienpopulation
2	Nct04590586	Study of Multiple Candidate Agents for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04590586	A1 - Studienpopulation
3	JPRN-jRCT2031200255	Japan Expanded Access Program with Lanadelumab (TAK-743) for Japanese Patients with Hereditary Angioedema	2020	https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031200255	A1 - Studienpopulation
4	Eucr2019-001235-31-De	Lanadelumab in FACAS	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001235-31	A1 - Studienpopulation
5	Eucr2020-002472-12-Nl	Lanadelumab for treatment of COVID-19 disease	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002472-12	A1 - Studienpopulation
6	Nct05297786	Hemodialysis-Induced Hypotension Therapy for End Stage Kidney Disease	2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05297786	A1 - Studienpopulation
7	Nct04278885	Lanadelumab in FXII-associated Cold Autoinflammatory Syndrome (FACAS)	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04278885	A1 - Studienpopulation
8	Drks00010438	HELP Study (TM): A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX-2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE)	2016	http://drks.de/search/en/trial/DRKS0010438	A1 - Studienpopulation
9	Eucr2019-001703-20-Hu	A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20	A1 - Studienpopulation

ICTRP					
Nr.	ID	Titel	Jahr	Link	Ein-/Ausschlussgrund
				y=eudract_number:2019-001703-20	
10	Euctr2019-001703-20-Gb	A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20	A1 - Studienpopulation
11	Drks00028582	Prophylaxis Impact on Quality of Life Impairment of HAE Patients with Lower Annual Base Attack Rates	2022	http://drks.de/search/en/trial/DRKS00028582	A1 - Studienpopulation
12	Nct04848272	Inhibition of Plasma Kallikrein as a New Therapy for Lung Injury	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04848272	A1 - Studienpopulation
13	Nct01923207	A Single Increasing Dose Study to Assess Safety and Tolerability of DX-2930 in Healthy Subjects	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01923207	
14	Nct02093923	A Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Assess Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of DX-2930 in Hereditary Angioedema Participants	2014	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02093923	A1 - Studienpopulation
15	Nct02586805	Efficacy and Safety Study of DX-2930 to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE	2015	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02586805	A1 - Studienpopulation
16	Nct02741596	Long-term Safety and Efficacy Study of DX-2930 (SHP643) to Prevent Acute Angioedema Attacks in Patients With Type I and Type II HAE	2016	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02741596	A1 - Studienpopulation
17	Nct03401671	Study of Lanadelumab in Healthy Japanese and Matched Caucasian Adult Subjects	2018	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03401671	A1 - Studienpopulation
18	Nct04206605	A Study of Lanadelumab in Teenagers and Adults to Prevent Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor (C1-INH)	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04206605	A1 - Studienpopulation
19	Nct04130191	A Study of Lanadelumab in Persons With Hereditary Angioedema (HAE) Type I or II	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04130191	A5 - Studientyp
20	Nct04070326	A Study of Lanadelumab to Prevent Hereditary Angioedema (HAE) Attacks in Children	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04070326	A5 - Studientyp
21	Nct03918239	A Study to Determine the Bioavailability of Lanadelumab (SHP643) Administered Subcutaneously With the Prefilled Syringe and the Autoinjector in Healthy Adult Volunteer Participants	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03918239	A1 - Studienpopulation

ICTRP					
Nr.	ID	Titel	Jahr	Link	Ein-/Ausschlussgrund
22	Nct03845400	A Study of Lanadelumab in Persons With Hereditary Angioedema (HAE) Type I or II in North America	2019	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03845400	A5 - Studientyp
23	Nct04583007	Expanded Access for the Prevention of Acute Attacks of 1) Hereditary Angioedema (HAE) in Children and 2) Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor (C1-INH) in Teenagers and Adults	2020	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04583007	A5 - Studientyp
24	Nct04460105	Lanadelumab in Participants Hospitalized With COVID-19 Pneumonia	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04460105	A1 - Studienpopulation
25	Nct04444895	A Study of Long-Term Safety and Efficacy of Lanadelumab for Prevention of Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04444895	A1 - Studienpopulation
26	Nct04687137	Expanded Access Program With Lanadelumab for Japanese People With Hereditary Angioedema	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04687137	A1 - Studienpopulation
27	Nct04503603	A Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Lanadelumab Administered Intravenously in Healthy Adult Volunteer Participants	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04503603	A1 - Studienpopulation
28	Nct05147181	A Study With Lanadelumab in Persons With Hereditary Angioedema (HAE) in Poland	2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05147181	A1 - Studienpopulation
29	Nct04957641	A Study of the Burden of Illness and Treatment Patterns in Teenagers and Adults With Hereditary Angioedema	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04957641	A1 - Studienpopulation
30	Nct04955964	A Study of Lanadelumab in Teenagers and Adults With Hereditary Angioedema (HAE) in Argentina	2021	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04955964	A1 - Studienpopulation
31	Nct04861090	A Study in Teenagers and Adults With Hereditary Angioedema (HAE) Type I or Type II Who Use Lanadelumab as Long-Term Prophylaxis	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04861090	A1 - Studienpopulation
32	Nct05578417	A Study to Review the Treatment and Outcomes of Teenagers and Adults With Non-histaminergic Angioedema With Normal C1 Inhibitor in Canada	2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05578417	A1 - Studienpopulation
33	Nct05469789	A Study of Lanadelumab in Teenagers and Adults With Hereditary Angioedema (HAE)	2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05469789	A1 - Studienpopulation
34	Nct05460325	A Study of Lanadelumab (SHP643) in Chinese Participants With Hereditary Angioedema (HAE)	2022	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05460325	A1 - Studienpopulation
35	Nct05397431	A Survey of Lanadelumab in Participants With Hereditary Angioedema	2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05397431	A5 - Studientyp

ICTRP					
Nr.	ID	Titel	Jahr	Link	Ein-/Ausschlussgrund
36	Euctr2019-001703-20-De	A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20	A1 - Studienpopulation
37	Euctr2018-002093-42-De	A clinical study to assess the safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in children	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002093-42	A5 - Studientyp
38	Nct04597944	Lanadelumab in Bradykinin Angioedema	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04597944	A1 - Studienpopulation
39	Nct04422509	Lanadelumab for Treatment of COVID-19 Disease	2020	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04422509	A1 - Studienpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-42 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 4-42 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-42 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
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?	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend.

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 4-43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

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:

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:

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

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 nichtverblindeten 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:
