

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

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

Garadacimab (Andembry[®])

CSL Behring GmbH

Modul 4 A

*Routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden
Attacken des hereditären Angioödems bei Patienten ab
einem Alter von 12 Jahren*

Stand: 01.03.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik	25
4.2.1 Fragestellung	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	25
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	34
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte.....	38
4.2.5.2.1.1 Patientencharakteristika in der Studie VANGUARD	38
4.2.5.2.1.2 Patientencharakteristika in den Studien APeX-2 und APeX-J.....	39
4.2.5.2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte in der Studie VANGUARD und in der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J.....	39
4.2.5.2.1.4 Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	58
4.2.5.6.1 Benennung des Brückenkomparators.....	60
4.2.5.6.2 Prüfung von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz	60
4.2.5.6.2.1 Prüfung der Ähnlichkeit der Studien VANGUARD und APeX-2 und APeX-J.....	60
4.2.5.6.2.2 Prüfung auf Homogenität	61
4.2.5.6.2.3 Prüfung auf Konsistenz	61
4.2.5.6.3 Methodik	61
4.2.5.6.4 Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.....	61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	62
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62

4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	62
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	64
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	66
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	67
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	69
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	75
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	76
4.3.1.3.1	Endpunkte aus RCT.....	77
4.3.1.3.1.1	Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT.....	80
4.3.1.3.1.2	Morbidität.....	81
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	99
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit.....	108
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	113
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	118
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	119
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	119
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	119
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	120
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	122
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	123
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	125
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT für einen indirekten Vergleich	126
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	127
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	127
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	136
4.3.2.1.2.3	Prüfung der Ähnlichkeitsannahme.....	137
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	145
4.3.2.1.3.1	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten – indirekte Vergleiche auf Basis von RCT.....	146
4.3.2.1.3.2	Morbidität.....	147
4.3.2.1.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	168
4.3.2.1.3.4	Verträglichkeit.....	173
4.3.2.1.3.5	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	180
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	182
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	182
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	182
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	183
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	184
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	184

4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	185
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	185
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	186
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	186
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	186
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	187
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	187
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	188
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	188
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	189
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	189
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	191
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	200
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	201
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	201
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	201
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	201
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	201
4.6	Referenzliste.....	203
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		208
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		212
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		216
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		217
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		232
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		273

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	17
Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien (RCT) zu Garadacimab mit C1-INH, Lanadelumab oder Berotralstat als zVT	28
Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien (RCT) zu Garadacimab	29
Tabelle 4-4: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien (RCT) zu Berotralstat.....	30
Tabelle 4-5: Für die Nutzenbewertung herangezogene, patientenrelevante Endpunkte in der Studie VANGUARD.....	40
Tabelle 4-6: Für den indirekten Vergleich von Garadacimab und Berotralstat herangezogene, patientenrelevante Endpunkte	41
Tabelle 4-7: Definition der Symptome der HAE-Attacken in der Studie VANGUARD	43
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-16: HAE Baseline Charakteristika (VANGUARD) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-19: Operationalisierung der Mortalität.....	80
Tabelle 4-20: Operationalisierung der Anzahl von HAE-Attacken	81
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anzahl der HAE-Attacken aus der Studie VANGUARD – ITT-Population.....	82

Tabelle 4-22: Ergebnisse der Anzahl von HAE-Attacken aus der Studie VANGUARD – ITT-Population	83
Tabelle 4-23: Ergebnisse der Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern aus der Studie VANGUARD – ITT-Population	84
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1 aus der Studie VANGUARD – ITT-Population	84
Tabelle 4-25: Operationalisierung der Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken	87
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken aus der Studie VANGUARD – ITT-Population	88
Tabelle 4-27: Ergebnisse der Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode aus der Studie VANGUARD – ITT-Population	88
Tabelle 4-28: Operationalisierung der Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken .	90
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anzahl der moderaten und schweren HAE-Attacken aus der Studie VANGUARD – ITT-Population	91
Tabelle 4-30: Ergebnisse der Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken aus der Studie VANGUARD – ITT-Population	91
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand EQ-5D-5L VAS	93
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D-5L VAS aus der Studie VANGUARD – ITT-Population	94
Tabelle 4-33: Ergebnisse der Verbesserung des EQ-5D-5L VAS am Tag 182 zur Baseline um mindestens 15 Punkte (Responderanalyse) aus der Studie VANGUARD mit dem zu bewertenden Arzneimittel– ITT-Population	94
Tabelle 4-34: Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus der Studie VANGUARD – ITT-Population – MMRM-Analyse	95
Tabelle 4-35: Operationalisierung der Endpunkte SGART und IGART	96
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für der Endpunkte SGART und IGART aus der Studie VANGUARD – ITT-Population	97
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Responderanalyse des SGART und des IGART aus der Studie VANGUARD mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population	97
Tabelle 4-38: Operationalisierung des AE-QoL	99
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials den AE-QoL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-40: Ergebnisse des AE-QoL – Mittelwerte und Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-41: Ergebnisse für AE-QoL - Mittelwertdifferenzen zwischen Tag 182 und Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Responderanalyse des AE-QoL aus der Studie VANGUARD mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Verringerung im um mindestens 15 Punkte) – ITT-Population.....	104

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts WPAI:GH (Frage 6)	106
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt WPAI:GH (Frage 6) aus der Studie VANGUARD – ITT-Population	106
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Responderanalyse des WPAI:GH (Frage 6) aus der Studie VANGUARD mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Verringerung um mindestens 15 % der Skalenspannweite) – ITT-Population	107
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse	108
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in der Studie VANGUARD mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-48: Ergebnisse der Unerwünschten Ereignisse – Gesamtraten	111
Tabelle 4-49: Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC und PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten	112
Tabelle 4-50: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	116
Tabelle 4-51: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die VANGUARD Studie	117
Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p -Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion „SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Merkmal Geschlecht)	118
Tabelle 4-53: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-54: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Berotralstat	121
Tabelle 4-55: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Berotralstat	122
Tabelle 4-56: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Berotralstat	124
Tabelle 4-57: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Berotralstat	125
Tabelle 4-58: Studienpool – RCT für einen indirekten Vergleich	126
Tabelle 4-59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Berotralstat	128
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Berotralstat	131
Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT APeX-2 mit Berotralstat	131
Tabelle 4-62: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT APeX-J mit Berotralstat	132
Tabelle 4-63: Patientenberichtete HAE Baseline Charakteristika (APeX-2) – RCT mit Berotralstat	133
Tabelle 4-64: Patientenberichtete HAE Baseline Charakteristika (APeX-J) – RCT mit Berotralstat	134
Tabelle 4-65: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	136

Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J	139
Tabelle 4-67: Patientenberichtete HAE-Charakteristika zu Beginn der Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J	142
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	146
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	147
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Anzahl von HAE-Attacken.....	147
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl von HAE-Attacken aus RCT für den indirekten Vergleich	150
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Anzahl von HAE-Attacken im indirekten Vergleich	151
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern im indirekten Vergleich.....	152
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1 aus RCT für indirekte Vergleiche	153
Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	154
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts der Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken	154
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken aus RCT für den indirekten Vergleich	156
Tabelle 4-78: Ergebnisse zur Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode aus RCT für die indirekte Vergleiche	157
Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	160
Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken.....	161
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken aus RCT für den indirekten Vergleich	162
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken im indirekten Vergleich.....	163
Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	164
Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand EQ-5D-5L VAS.....	164
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus RCT für den indirekten Vergleich.....	165
Tabelle 4-86: Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) im indirekten Vergleich – MMRM-Analyse zum Studienende.....	167

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	168
Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts AE-QoL	168
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl von AE-QoL aus RCT für den indirekten Vergleich	170
Tabelle 4-90: Ergebnisse für AE-QoL - Mittelwertdifferenzen zwischen Studienende und Baseline im indirekten Vergleich – MMRM-Analyse zum Studienende	171
Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	173
Tabelle 4-92: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse	173
Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in der Studie VANGUARD mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Unerwünschten Ereignisse – Gesamtraten aus RCT für indirekte Vergleiche	176
Tabelle 4-95: Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC und PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten	178
Tabelle 4-96: Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt im indirekten Vergleich	181
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	183
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	184
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	184
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	185
Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	187
Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	187
Tabelle 4-104: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	193
Tabelle 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	200
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VANGUARD	233
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APeX-2.....	243
Tabelle 4-108: Studiendesign und -methodik für Studie APeX-J.....	257
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie VANGUARD	274
Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien APeX-2 und APeX-J	285

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Netzwerk des indirekten Vergleiches Garadacimab vs. Berotralstat.....	60
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Garadacimab und der zVT (C1-INH, Lanadelumab oder Berotralstat)	65
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Garadacimab	66
Abbildung 4-4: Übersicht des Studiendesigns der Studie VANGUARD. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema).....	74
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1 aus der Studie VANGUARD (ITT-Population).....	85
Abbildung 4-6: HAE-Attacken pro Patient während der Run-in-Periode und des Behandlungszeitraums	86
Abbildung 4-7: MMRM-Plot des EQ-5D-5L VAS zu den Erhebungszeitpunkten (ITT-Population)	95
Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Berotralstat	123
Abbildung 4-9: Netzwerk des indirekten Vergleiches Garadacimab vs. Berotralstat.....	147
Abbildung 4-10: Netzwerk des indirekten Vergleiches Garadacimab vs. Berotralstat.....	154
Abbildung 4-11: Netzwerk des indirekten Vergleiches Garadacimab vs. Berotralstat.....	160
Abbildung 4-12: Netzwerk des indirekten Vergleiches Garadacimab vs. Berotralstat.....	164
Abbildung 4-13: Netzwerk des indirekten Vergleiches Garadacimab vs. Berotralstat.....	168
Abbildung 4-14: Netzwerk des indirekten Vergleiches Garadacimab vs. Berotralstat.....	173
Abbildung 4-15: Patientenfluss der Studie VANGUARD.....	242
Abbildung 4-16: Patientenfluss der Studie APeX-2 aus dem CONSORT des Moduls 4 von Berotralstat [4].....	271
Abbildung 4-17: Patientenfluss der Studie APeX-J aus dem CONSORT des Moduls 4 von Berotralstat [4].....	272

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE-QoL	Angioedema Quality of Life Questionnaire
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body-Mass-Index
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical study report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EQ-5D-5L VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
HAE	Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)
HR	Hazard Ratio
IGART	Investigator's Global Assessment of Response to Therapy
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LSMD	Least Squares Mean Difference
LTP	Langzeitprophylaxe (long-term prophylaxis)
MID	Bedeutsamkeitsschwelle klinischer Relevanz (minimal important difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
OR	Odds ratio
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risk difference
RR	Rate ratio
SGB	Sozialgesetzbuch
SAP	Statistical analysis plan
SMQs	Standardised MedDRA Queries

SOC	System Organ Class nach MedDRA
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment: General Health
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 4.3.2.1.2)
- 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

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Garadacimab für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit). Als zVT für Garadacimab wurde vom G-BA die „Routine-Prophylaxe mit C1-INH oder Lanadelumab oder Berotralstat“ bestimmt [1]. Das HAE ist vor allem durch wiederkehrende schmerzhaftes HAE-Attacken gekennzeichnet [2]. HAE-Attacken stellen ein zentrales Symptom der Erkrankung dar, sind potenziell lebensbedrohlich und führen zu starken physischen und psychischen Belastungen der Patienten. Dementsprechend ist die HAE-Attackenrate bzw. die Reduktion der HAE-Attacken der wesentliche Morbiditätsendpunkt zur Bewertung des Zusatznutzens von Garadacimab.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, da direkte Vergleichsstudien im Anwendungsgebiet des HAE nicht vorliegen. Die für einen adjustierten indirekten Vergleich relevanten Studien wurden über eine systematische Literaturrecherche mit vorab definierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien identifiziert. Die Methodik des G-BA sieht vor, dass bei Vorliegen mehrerer Wirkstoffe in einer ODER-Verknüpfung der Vergleich mit einer Therapieoption für die Ableitung des Zusatznutzens ausgewählt wird. Von den vom G-BA benannten, gleichermaßen zweckmäßigen, Optionen wurde Berotralstat (Orladeyo®) als zVT gewählt, um den Zusatznutzen zu quantifizieren. In der Literaturrecherche wurde deshalb nach RCT mit Garadacimab und/oder Berotralstat gesucht, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen werden können. Dabei wurden ausschließlich randomisierte und kontrollierte Studien (Evidenzstufe Ib) herangezogen, die grundsätzlich eine hohe Aussagesicherheit aufweisen.

Die identifizierten Studien erlauben im indirekten Vergleich eine Bewertung und Quantifizierung des Zusatznutzens. Grundlage dafür ist das niedrige Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Studien, die große Ähnlichkeit der Studien und die Erhebung vergleichbar operationalisierter, patientenrelevanter Endpunkte (siehe folgende Absätze).

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo durchgeführt. Hierfür wurden die Studien VANGUARD (Garadacimab) sowie die Metaanalyse von APeX-J und APeX-2 (Berotralstat)

herangezogen. In der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen Studie VANGUARD wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Garadacimab von Patienten mit HAE ab einem Alter von ≥ 12 Jahren versus Placebo untersucht [3]. Für Berotralstat ist die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der zulassungsbegründenden placebo-kontrollierten Phase-III-Studien APeX-2 und APeX-J (publiziert im Dossier zu Berotralstat) in den indirekten Vergleich einbezogen worden [4]. Die Studienpopulationen entsprechen jeweils der Zielpopulation von Garadacimab als auch der in VANGUARD eingeschlossenen Patientenpopulation. In den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J wurden vergleichbare patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben.

VANGUARD

In die Studie VANGUARD wurden 64 erwachsene Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HAE eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:2 randomisiert und entweder dem aktiven Garadacimab-Arm (39 Patienten) oder dem Placebo-Arm (25 Patienten) zugeteilt. Alle randomisierten Patienten erhielten im Garadacimab-Arm zulassungskonform eine subkutane Initialdosis von 400 mg gefolgt von einer monatlichen subkutanen Gabe von 200 mg Garadacimab und im Placebo-Arm eines im Aussehen identischen Placebos. Bei Auftreten akuter HAE-Attacken sollten Patienten in beiden Behandlungsarmen zusätzlich mit On-Demand-Medikamenten behandelt werden. Diese Akutbehandlung erfolgte entsprechend dem deutschen Versorgungsstandard. Nach Beendigung der Studie konnten die Patienten an der Open-label Extensionsstudie (CSL312_3002) teilnehmen.

Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J

Die beiden Studien APeX-2 und APeX-J sind randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Berotralstat wurde eine Metaanalyse der Schwesterstudien APeX-2 und APeX-J vorgelegt [4]. In beiden Studien wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarme Berotralstat 110 mg (APeX-2: 41 Patienten; APeX-J: 6 Patienten), Berotralstat 150 mg (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 7 Patienten) und Placebo (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 6 Patienten) randomisiert. Für die Metaanalyse wurde jeweils die 24-wöchige Behandlungsphase der Studien APeX-2 und APeX-J in der zulassungsrelevanten Dosierung von 150 mg berücksichtigt. Als Datenquelle für den indirekten Vergleich in diesem Dossier wurden die Angaben aus dem Dossier der Nutzenbewertung von Berotralstat herangezogen [4].

Ähnlichkeit der Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J

Das wesentliche Kriterium für die Durchführbarkeit indirekter Vergleiche ist die Validität (niedriges Verzerrungspotenzial) und die ausreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien. Beide Aspekte wurden für die zugrunde liegenden Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J geprüft (siehe Abschnitt 4.2.5.6.2.1). Im Ergebnis sind die Studien von hoher Aussagesicherheit und die Ähnlichkeitsannahme wird als gegeben bewertet:

- Die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien sind randomisierte, kontrollierte Studien, mit einer 24- (APeX-2 und APeX-J) bzw. 26-wöchigen (VANGUARD) Studienphase mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial.
- Die demografischen und wesentlichen krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen als auch zwischen den eingeschlossenen Studien hinreichend ausbalanciert. Dabei sind die Patientencharakteristika, z. B. in Bezug auf den Anteil weiblicher Patienten und der Abstammung zwischen VANGUARD und APeX-2 ähnlicher als zwischen den beiden Berotralstat-Studien APeX-2 und APeX-J. Die Studie APeX-J ist den anderen beiden Studien trotz leichter Abweichungen sehr ähnlich, sie ist für die Zulassung von Berotralstat nur supportiv gewesen und die Patientenpopulation ist mit 7 bzw. 6 Patienten pro Arm sehr klein. Insgesamt werden die Unterschiede als vernachlässigbar eingestuft.
- In allen drei Studien war Placebo der Komparator, der als gemeinsamer Brückenkompator für die indirekten Vergleiche verwendet werden kann und somit einen methodisch robusten und einen adäquaten Vergleich ermöglicht. Eine Bedarfsbehandlung von HAE-Attacken – entsprechend der Routineversorgung in Deutschland – war möglich. Die in der jeweiligen Placebogruppe monatliche durchschnittliche Attackenrate von 2,01 (VANGUARD), 2,47 (APeX-2) und 2,73 (APeX-J) wird als ausreichend vergleichbar eingestuft.
- Die in den Studien erhobenen Endpunkte, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, zeigen eine hohe Übereinstimmung in ihrer Operationalisierung. Dies ermöglicht insbesondere indirekte Vergleiche der HAE-Endpunkte, die mit mehreren Operationalisierungen erfasst wurden. Todesfälle sind in den Studien nicht berichtet worden. Die Lebensqualität wurde in beiden Studien mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen AE-QoL erfasst, der Gesundheitszustand wurde über den validierten Fragebogen EQ-5D-5L VAS erhoben und die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach den üblichen Standards für Zulassungsstudien. Damit ist ein Vergleich in mehreren Endpunktkategorien möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In Tabelle 4-1 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Garadacimab gegenüber der ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Berotralstat für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

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

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich der Studie VANGUARD und der Metaanalyse der Studien APeX- 2 und APeX-J. Ergänzend werden die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Garadacimab mit Placebo aus der VANGUARD-Studie dargestellt.

Endpunkt	Studie VANGUARD Garadacimab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Indirekter Vergleich Garadacimab vs. Berotralstat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl von HAE-Attacken			
Anzahl von HAE-Attacken	Rate Ratio: 0,108 [0,048; 0,242] < 0,001	Rate Ratio: 0,200 [0,086; 0,467] 0,0002	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern	Rate Ratio: 0,088 [0,035; 0,224] < 0,001	Rate Ratio: 0,183 [0,068; 0,491] 0,0007	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1	HR: 0,11 [0,054; 0,224] < 0,001	HR: 0,162 [0,07; 0,372] < 0,001	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken im Vergleich zur Baseline um prädefinierte Schwellenwerte			
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um mindestens 50 %	RR: 2,96 [1,667; 5,274] < 0,001 OR: 39,31 [7,531; 205,208] < 0,001 RD: 0,63 [0,433; 0,824] < 0,001	RR: 1,249 [0,549; 2,84] 0,5958 OR: 8,894 [1,345; 58,79] 0,0233 RD: 0,24 [-0,073; 0,553] 0,1334	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um mindestens 70 %	RR: 5,77 [2,339; 14,229] < 0,001 OR: 63,00 [12,838; 309,168] 0,001 RD: 0,76 [0,597; 0,929] < 0,001	RR: 1,738 [0,531; 5,69] 0,361 OR: 11,372 [1,724; 75,018] 0,0115 RD: 0,440 [0,202; 0,678] 0,0003	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um mindestens 90 %	RR: 9,29 [2,429; 35,570] < 0,001 OR: 33,35 [6,641; 167,479] < 0,001 RD: 0,66 [0,49; 0,837] < 0,001	RR: 3,559 [0,6; 21,101] 0,1621 OR: 11,080 [1,382; 88,824] 0,0235 RD: 0,550 [0,33; 0,77] < 0,001	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um 100 % (Attackenfreiheit)	RR: 31,85 [2,024; 501,252] 0,014 OR: 80,64 [4,57; 1422,092] < 0,001 RD: 0,62 [0,463; 0,768] < 0,001	RR: 20,417 [0,676; 616,186] 0,0827 OR: 50,381 [3,376; 751,967] 0,004 RD: 0,6 [0,428; 0,772] < 0,001	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

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

Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken			
Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken	Rate Ratio: 0,064 [0,0238; 0,1701] < 0,001	Rate Ratio: 0,088 [0,031; 0,25] < 0,001	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Anzahl von schweren HAE-Attacken	Rate Ratio: 0,157 [0,0545; 0,4549] < 0,001		
Gesundheitszustand EQ-5D-5L VAS			
Veränderung des EQ-5D-5L VAS im Studienverlauf	LSMD:14,99 [9,800; 20,180] <0,0013	LSMD:14,37 [7,236; 21,504] < 0,001 Hedges' g: 0,85 [0,404; 1,290]	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Veränderung des AE-QoL zur Baseline mit einer Responseschwelle von mindestens 15 % der Skalenspannweite			
Responderanalyse des AE-QoL Gesamtscore zum Studienende	RR: 3,02 [1,343; 6,805] 0,008 OR: 6,90 [2,054; 23,184] < 0,001 RD: 0,44 [0,209; 0,670] < 0,001		
Mittelwertdifferenzen des AE-QoL zwischen Studienende und Baseline			
Veränderung des AE-QoL Gesamtscore im Studienverlauf	LSMD: -25,95 [-35,61; -16,29] < 0,001	LSMD: -19,74 [-31,75; -7,73] < 0,001 Hedges' g: -0,74 [-1,206; -0,270]	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Veränderung des WPAI:GH ¹ zur Baseline mit einer Responseschwelle von mindestens 15 % der Skalenspannweite			
Responderanalyse des WPAI:GH zum Studienende	RR: 11,19 [1,599; 78,273] 0,015 OR: 20,84 [2,539; 171,079] < 0,001 RD: 0,44 [0,262; 0,624] < 0,001		
SGART und IGART, zum Studienende mit einer Responseschwelle von mindestens 15 % der Skalenspannweite			
Responder des SGART zum Studienende	RR: 5,26 [1,782; 15,546] 0,003 OR: 13,46 [3,377; 53,667] < 0,001 RD: 0,53 [0,332; 0,734] < 0,001		
Responder des IGART zum Studienende	RR: 9,14 [2,408; 34,696] 0,001 OR: 40,69 [7,849; 210,913] < 0,001 RD: 0,71 [0,537; 0,879] < 0,001		

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

Verträglichkeit			
Jegliche UE	RR: 1,068 [0,718;1,589] 0,744 OR: 1,190 [0,423; 3,347] 0,743 RD: 0,041 [-0,203; 0,285] 0,742	RR: 0,998 [0,648; 1,536] 0,9932 OR: 0,721 [0,159; 3,266] 0,6715 RD: -0,019 [-0,3; 0,262] 0,8947	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE	RR: 1,950 [0,083; 46,068] 0,679 OR: 1,987 [0,078; 50,710] 0,678 RD: 0,026 [-0,024; 0,075] 0,311	RR: 7,5 [0,196; 286,372] 0,2783 OR: 8,639 [0,212; 352,784] 0,2546 RD: 0,106 [-0,01; 0,222] 0,0735	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	RR: 1,950 [0,083; 46,068] 0,679 OR: 1,987 [0,078; 50,710] 0,678 RD: 0,026 [-0,024; 0,075] 0,311	RR: 14,029 [0,185; 1065,759] 0,2319 OR: 15,403 [0,182; 1300,743] 0,227 RD: 0,101 [-0,005; 0,207] 0,0613	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	Es traten keine Ereignisse auf		
UE von besonderem Interesse	Es traten keine Ereignisse auf		
<p>¹ Die Frage 6 des WPAI:GH wurden in den Studien APeX-2 und APeX-J mittels MMRM-Model dargestellt. Bei der Auswertung der einzelner Frage 6 des WPAI:GH kann nicht von einem (annähernd) stetigen Zielkriterium ausgegangen werden, sodass eine Auswertung mittels MMRM-Analyse aufgrund der wenig belastbaren Aussagekraft verzichtet wird.</p> <p>AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); HR: Hazard Ratio; IGART: Investigator’s Global Assessment of Response to Therapy ; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least squares mean difference; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio; SGART: Subject’s Global Assessment of Response to Therapy; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health</p>			

Mortalität

In den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J ist kein Patient verstorben.

Morbidität

Das HAE ist vor allem durch wiederkehrende schmerzhafte HAE-Attacken gekennzeichnet [2]. Patienten mit HAE leiden unter diesen HAE-Attacken und den möglichen Folgen und erfahren zum Teil erhebliche Einschränkungen in ihrem täglichen Leben [5]. Obwohl HAE-Attacken nur zeitlich begrenzt auftreten, sind sie stark beeinträchtigend, können tödlich sein und verursachen hohe persönliche sowie wirtschaftliche Belastungen [5-7]. Lebensgefährlich kann es werden, wenn sich Ödeme im Bereich der oberen Atemwege insbesondere des Kehlkopfes bilden und somit die Atmung beeinträchtigen. Eine wirksame prophylaktische Behandlung sollte HAE-Attacken reduzieren, die Lebensqualität verbessern und Todesfälle verhindern. Gemäß der internationalen WAO/EAACI-Leitlinie ist das wichtigste Behandlungsziel die Krankheitskontrolle durch das Erreichen einer Attackenfreiheit und eine Normalisierung des Lebens der Patienten [6]. In diesem Dossier werden daher verschiedene Operationalisierungen von HAE-Attacken untersucht.

Der Endpunkt Anzahl von HAE-Attacken wird über verschiedene Operationalisierungen ausgewertet. Dabei zeigt Garadacimab Vorteile gegenüber Berotralstat in der Anzahl von HAE-Attacken insgesamt (Rate Ratio: 0,200 [0,086; 0,467], p-Wert: 0,0002), in der Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern (Rate Ratio: 0,183 [0,068; 0,491]; p-Wert: 0,0007) und bei der Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1 (HR: 0,162 [0,07; 0,372]; p-Wert: < 0,001). Somit ergibt sich für **alle Operationalisierungen des Endpunkts Anzahl von HAE-Attacken ein statistisch signifikanter Vorteil und eine klinisch relevante Verbesserung von Garadacimab gegenüber Berotralstat** (Tabelle 4-1). Garadacimab senkt die Häufigkeit von HAE-Attacken deutlich. Daraus resultiert ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

Ebenso liegen **statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Garadacimab für die Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken** vor (Rate Ratio: 0,088 [0,031; 0,25]; p-Wert: < 0,001). Da diese zweifellos als schweres Symptom zu werten sind, ergibt sich nach IQWiG-Methodik ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

Weitere Auswertungen zur Reduktion der HAE-Attacken im Vergleich zur Baseline zeigen einen signifikanten Vorteil von Garadacimab gegenüber Placebo (VANGUARD-Studie). Im indirekten Vergleich erreichen wesentlich mehr Patienten eine Reduktion von HAE-Attacken um 90 % bzw. eine Attackenfreiheit (Reduktion um 100 %) gegenüber der Baseline. Der beobachtete Unterschied im Vergleich zu Berotralstat ist deutlich: **die Behandlung mit Garadacimab führt bei 61,5 % der Patienten zu einer vollständigen Freiheit von Attacken**, im Vergleich zu 0 % in der Placebo-Gruppe. Die Behandlung mit **Berotralstat führt nur bei 5 % (APeX-2) bzw. 0 % (APeX-J) zu einer vollständigen Freiheit von Attacken**

im Studienzeitraum. Es zeigt sich ein deutlicher Vorteil im Vergleich der RR und ein signifikanter Vorteil der OR für Garadacimab in Bezug auf die Reduktion um 50 % (RR: 1,249 [0,549; 2,84] 0,5958; OR: 8,894 [1,345; 58,79] 0,0233; RD: 0,24 [-0,073; 0,553] 0,1334); die Reduktion um 70 % (RR: 1,738 [0,531; 5,69] 0,361; OR: 11,372 [1,724; 75,018] 0,0115; RD: 0,440 [0,202; 0,678] 0,0003), die Reduktion um 90 % (RR: 3,559 [0,6; 21,101] 0,1621; OR: 11,080 [1,382; 88,824] 0,0235; RD: 0,550 [0,33; 0,77] < 0,001) und die Reduktion um 100 % – Attackenfreiheit (RR: 20,417 [0,676; 616,186] 0,0827; OR: 50,381 [3,376; 751,967] 0,004; RD: 0,6 [0,428; 0,772] < 0,001). Daraus resultiert ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

Die Wirkung von Garadacimab auf die Reduktion von HAE-Attacken schlägt sich auch in der Selbsteinschätzung der Patienten ihres Gesundheitszustands nieder. So ergibt sich im indirekten Vergleich für die **VAS des EQ-5D-5L zum Studienende ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Garadacimab** (LSMD: 14,37 [7,236; 21,504]; p-Wert: < 0,001, Hedges' g: 0,85 [0,404; 1,290]). Auch daraus resultiert ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der VANGUARD-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen AE-QoL erfasst. Dabei wurde ein signifikanter Vorteil im Gesamtscore des AE-QoL mit einer signifikanten Verbesserung von mindestens 15 Punkten erreicht (RR: 3,02 [1,343; 6,805]; p-Wert: 0,008). Dieser Vorteil zeigt sich auch in den einzelnen Domänen, für die ebenfalls ein deutlicher Vorteil für Garadacimab belegt werden kann. In der VANGUARD-Studie zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil von Garadacimab gegenüber Placebo bei der Auswertung der Veränderung der AE-QoL-Werte im Vergleich zur Baseline, sowohl im Gesamtscore (LSMD: -25,95 [-35,61; -16,29]; p-Wert: < 0,001) als auch in den Scores der einzelnen Domänen (LSMD Funktion: -37,20 [-49,42; -24,98]; p-Wert: < 0,001; LSMD Fatigue/Stimmung: -18,23 [-30,39; -6,07]; p-Wert: 0,004, LSMD Angst/Scham -28,27 [-39,51; -17,02]; p-Wert: < 0,001, LSMD Ernährung: -18,00 [-29,48; -6,52]; p-Wert: 0,003). Die von den Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität hat sich durch die Behandlung mit Garadacimab deutlich verbessert.

Der indirekte Vergleich der Veränderung des **AE-QoL Gesamtscores über den Studienverlauf zeigt einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Garadacimab gegenüber Berotralstat** (LSMD: -19,74 [-31,75; -7,73]; p-Wert: < 0,001; Hedges' g: -0,74 [-1,206; -0,270]). Dieser Vorteil der Garadacimab-Behandlung gegenüber einer Therapie mit Berotralstat zeigt sich auch in den einzelnen Domänen (LSMD Funktion: -27,56 [-42,71; -12,41]; p-Wert: < 0,001, LSMD Fatigue/Stimmung: -15,60 [-30,54; -0,66]; p-Wert: 0,041, LSMD Angst/Scham: -20,10 [-34,661; -5,54]; p-Wert: 0,007, LSMD Ernährung: -15,02 [-29,42; -0,62]; p-Wert: 0,041). Aus diesen Ergebnissen resultiert ebenfalls ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen der Studie VANGUARD zeigte Garadacimab ein sehr gutes Sicherheitsprofil, signifikante Unterschiede zu Placebo wurden nicht beobachtet. UE von besonderem Interesse und UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, wurden gar nicht beobachtet. Nur bei einem Patienten trat ein schweres bzw. schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf, es handelt sich um einen Patienten mit HAE-Attacke, der zur Beobachtung für eine Nacht stationär aufgenommen wurde. Auch bei detaillierter Analyse von UE nach SOC und PT zeigen sich keine Auffälligkeiten. Im indirekten Vergleich mit Berotralstat ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Rein numerisch zeigt sich für den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein Unterschied mit deutlich mehr Ereignissen unter Berotralstat im Vergleich zu Garadacimab.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Garadacimab gegenüber der zVT Berotralstat lässt sich anhand des vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs quantifizieren und leitet sich aus statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen von Garadacimab in mehreren patientenrelevanten Endpunkten ab.

Die gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 wesentlichen Voraussetzungen für die Berücksichtigung des vorliegenden indirekten Vergleichs sind gegeben [8]:

- Der indirekte Vergleich ist auf die interessierende Fragestellung insgesamt ausgerichtet
- Es liegt ein adäquater gemeinsamer Brückenkomparator (Placebo) zur Adjustierung vor
- Die einbezogenen, qualitativ hochwertigen RCT weisen vergleichbare Design- und Strukturmerkmale auf
- Die jeweiligen Patientenpopulationen weisen eine hohe Ähnlichkeit auf

Die signifikant bessere Wirksamkeit von Garadacimab gegenüber der zVT Berotralstat zeigt sich insbesondere daran, dass die Anzahl an krankheitsdefinierenden HAE-Attacken deutlich reduziert ist. Der signifikante Morbiditätsvorteil zeigt sich konsistent über die Endpunkte Rate der HAE-Attacken, HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern, Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1, sowie Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken. Zudem ist der Anteil der Patienten, die eine Attackenfreiheit erreichen (61,5 %) unter Garadacimab deutlich höher als bei Berotralstat (5 %). Die stärkere Kontrolle der Erkrankung spiegelt sich auch in einer signifikanten Verbesserung des von den Patienten berichteten Gesundheitszustandes (EQ-5D-5L VAS) wider. Der beträchtliche Zusatznutzen in der Morbidität bildet sich direkt in einem für die Patienten spürbaren Effekt auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL) ab. Garadacimab zeigt keine signifikanten Unterschiede zu Placebo im Sicherheitsprofil, auch im indirekten Vergleich mit Berotralstat ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Todesfälle sind weder in der Garadacimab-Studie, noch in den Berotralstat-Studien aufgetreten.

Zusammenfassend stehen die beträchtlichen Vorteile in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität keinen nachteiligen Effekten gegenüber.

Die Ergebnisse der Studie VANGUARD belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Garadacimab und werden durch die laufende Open-Label-Extension-Studie nachhaltig bestätigt [9]. In die Open-Label-Extension-Studie wurden Patienten aus der Phase-III-Studie VANGUARD (n = 57), aus der Phase-II-Studie (n = 35) sowie neu aufgenommene Patienten (n = 69) eingeschlossen.

Im Datenschnitt (Februar 2023) mit einer medianen Beobachtungsdauer von 13,8 Monaten zeigte sich bei den mit Garadacimab behandelten Patienten (n = 161) eine signifikante Reduktion der mittleren HAE-Attackenrate um 95 % im Vergleich zur Run-in-Phase. Darüber hinaus waren 60 % der Patienten (n = 161) weiterhin attackenfrei und profitierten von einem anhaltenden Schutz vor HAE-Attacken. Die Patienten berichteten über eine Verringerung der Attackenhäufigkeit und eine Verbesserung ihrer Lebensqualität. Darüber hinaus bestätigt die Open-Label-Extension-Studie von Garadacimab ein gutes Verträglichkeitsprofil mit überwiegend milden und moderaten unerwünschten Ereignissen und nur wenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n = 3). Diese Ergebnisse unterstreichen die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Garadacimab, der neue Wirkstoff bietet den Patienten eine Perspektive auf ein Leben mit weniger Einschränkungen und mehr Normalität.

Weiterhin wird die sehr gute vergleichende Wirksamkeit von Garadacimab auch im Kontext einer Netzwerk-Metaanalyse (NMA) bestätigt, in der Garadacimab (Phase-II-Studie und Phase-III-Studie VANGUARD) mit C1-INH Berinert® (Phase-III-Studie COMPACT), Cinryze (Phase-III-Studie Change), Lanadelumab (Phase-III-Studie HELP-03) und Berotralstat (Phase-III-Studie APeX-2, und Phase-III-Studie APeX-J) verglichen wurde (CSL Behring, data on file). Es wurden dabei nur zugelassene Dosierungen berücksichtigt und ein Bayes'sches Netzwerk verwendet.

In der NMA wurden die folgenden Endpunkte im Zusammenhang mit HAE-Attacken analysiert, um die Wirksamkeit der Behandlungen zu beurteilen: Anzahl der HAE-Attacken, Anzahl der HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern, Anzahl der moderaten und schweren HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken um 100 % (Attackenfreiheit), Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) und Veränderung der AE-QoL gegenüber der Baseline.

Garadacimab zeigte in der NMA sowohl gegenüber Cinryze® als auch Berinert® einen statistischen Vorteil im Endpunkt Anzahl der HAE-Attacken. Darüber hinaus zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Garadacimab gegenüber Berinert® hinsichtlich der Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken. Gegenüber Lanadelumab wurden ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Garadacimab berechnet (je nach Lanadelumab-Dosierung in verschiedenen Morbiditätsendpunkten bzgl. der Reduktion von HAE-Attacken, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AE-QoL)). Für den Endpunkt Anzahl mittelschwerer und schwerer HAE-Attacken zeigte Garadacimab ebenfalls einen statistisch signifikanten

Vorteil gegenüber Lanadelumab bei 2-wöchiger Gabe. Im Vergleich zu Lanadelumab bei 4-wöchiger Gabe zeigte Garadacimab eine statistisch signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Endpunkte Anzahl der HAE-Attacken, Anzahl der HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern, und Anzahl mittelschwerer und schwerer Attacken sowie der Veränderung der AE-QoL gegenüber der Baseline. Garadacimab zeigte in der NMA einen signifikanten Vorteil gegenüber Berotralstat für die Endpunkte Anzahl der HAE-Attacken, Anzahl der HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern, Anzahl der mittelschweren und schweren HAE-Attacken. Statistisch signifikante Nachteile ergaben sich nicht.

Die Ergebnisse der Langzeitdaten und der NMA unterstützen den für Garadacimab gezeigten Vorteil sowohl über eine längere Behandlungsdauer als auch in einem breiteren Therapievergleich. Damit zeigen alle vorhandenen Daten konsistent den für die Nutzenbewertung von Garadacimab auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleiches nach Bucher abgeleiteten Zusatznutzen gegenüber der zVT Berotralstat.

In der Gesamtschau ergibt sich für Garadacimab auf Basis des indirekten Vergleichs gegenüber der zVT Berotralstat ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung soll das Ausmaß des Zusatznutzens von Garadacimab zur routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren im Vergleich zur zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) anhand von patientenrelevanten Endpunkten bestimmt werden.

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Ergebnisse zu Garadacimab aus der pivotalen randomisierten, kontrollierten Studie (RCT, Randomized Controlled Trial) CSL312_3001 (VANGUARD) herangezogen. Für einen indirekten Vergleich gegenüber der zVT Berotralstat über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo werden die Daten der im Dossier zu Berotralstat beschriebenen Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J herangezogen [4].

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.

Um relevante Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Patientenpopulation, der Intervention, des Komparators, der erhobenen Endpunkte, des Studiendesigns und des Publikationstyps definiert. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist in den nachfolgenden Tabelle 4-2, Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 dargestellt. Studien, die die genannten Kriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen.

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich auf das gemäß Zulassung definierte Anwendungsgebiet von Garadacimab. Die aufgeführten Selektionskriterien wurden dementsprechend gewählt.

Kriterien für den Ein- und Ausschluss von RCT zu Garadacimab mit C1-INH, Lanadelumab oder Berotralstat als Studienkomparator

Zunächst wird nach Studien gesucht, in denen Garadacimab direkt mit einer der vom G-BA benannten Optionen der zVT verglichen wird. Die Kriterien für den Einschluss von RCT mit Garadacimab sind in Tabelle 4-2 aufgeführt.

Patientenpopulation

Das Selektionskriterium 1 (Patientenpopulation) bezieht sich auf die die relevante Patientenpopulation gemäß Zulassung von Garadacimab. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Garadacimab ist die routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) Patienten ab 12 Jahren [3].

Intervention

Für die Nutzenbewertung sind Studien relevant, in denen Garadacimab zulassungskonform angewendet wurde (Selektionskriterium 2) [3]. Die Therapie mit Garadacimab erfolgt gemäß Zulassung mit einer Initialdosis von 400 mg Garadacimab subkutan (in Form von zwei Injektionen zu je 200 mg), gefolgt von monatlichen Dosen von 200 mg Garadacimab subkutan, die von den Patienten selbst oder ihren Betreuern verabreicht werden [3].

Vergleichstherapie

Der G-BA hat in einem Beratungsgespräch im April 2024 (Vorgangsnummer 2024-B-042) für das vorliegende Anwendungsgebiet von Garadacimab die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (Selektionskriterium 3):

- „Routine-Prophylaxe mit C1-INH oder Lanadelumab oder Berotralstat“ [1]

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet (Selektionskriterium 4). Regelmäßig werden patientenrelevante Endpunkte in die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit unterteilt. Die konkreten Endpunkte, die für das Anwendungsgebiet der Prophylaxe von HAE-Attacken relevant sind, sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Studientypen und Studiendauer

Es werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen herangezogen (Selektionskriterium 5).

Mit dem Selektionskriterium 6 (Publikationstyp) wird der Studieneinschluss beschränkt auf Studien, deren Ergebnisse als Studienbericht, Volltextpublikation oder Registereintrag mit umfassendem Ergebnisbericht und in Deutsch oder Englisch verfügbar sind. Publikationen wie zum Beispiel Abstracts von Konferenzen, die weder einen adäquaten Review-Prozess durchlaufen haben, noch die notwendige Qualität und notwendige Informationstiefe für eine valide Bewertung aufweisen, werden ausgeschlossen.

Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien (RCT) zu Garadacimab mit C1-INH, Lanadelumab oder Berotralstat als zVT

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Patienten (ab 12 Jahren) mit wiederkehrenden HAE-Attacken (für die eine routinemäßige Prophylaxe indiziert ist)	A1	Population nicht wie in E1 definiert
Prüfintervention	E2	Behandlung mit Garadacimab in zulassungskonformer Anwendung	A2	Intervention nicht wie in E2 definiert
Vergleichsintervention	E3	HAE-Langzeitprophylaxe mit C1-INH, Lanadelumab oder Berotralstat in zulassungskonformer Anwendung	A3	Vergleichsintervention nicht wie in E3 definiert
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit)	A4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet
Studientypen und Studiendauer	E5	RCT mit einer Dauer von mind. 24 Wochen	A5	Studiendesign nicht wie in E5 definiert
Publikationstyp	E6	Studienbericht, Volltextpublikation oder Registereintrag mit umfassendem Ergebnisbericht in Deutsch oder Englisch	A6	Publikationstyp nicht wie in E6 definiert
C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; HAE: hereditäres Angioödem (Hereditary angioedema); RCT: Randomized controlled trial				

Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können

Da keine direkt vergleichende RCT mit Garadacimab und der zVT C1-INH, Lanadelumab oder Berotralstat vorliegt, wurde im zweiten Schritt nach RCT für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher gesucht. Die drei Therapien werden vom G-BA als gleichwertige Behandlungsoptionen angesehen [6]. CSL Behring wählt von diesen Therapiealternativen Berotralstat als Komparator.

Garadacimab

Für die Suche nach geeigneten Studien zu Garadacimab gelten alle in Tabelle 4-2 beschriebenen Kriterien mit Ausnahme des Komparators (Selektionskriterium 3). In Bezug auf den Komparator wird keine Einschränkung vorgenommen. Die Kriterien für den Einschluss von RCT mit Garadacimab für den indirekten Vergleich sind in Tabelle 4-3 aufgeführt.

Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien (RCT) zu Garadacimab

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Patienten (ab 12 Jahren) mit wiederkehrenden HAE-Attacken (für die eine routinemäßige Prophylaxe indiziert ist)	A1	Population nicht wie in E1 definiert
Prüfintervention	E2	Behandlung mit Garadacimab in zulassungskonformer Anwendung	A2	Intervention nicht wie in E2 definiert
Vergleichsintervention	E3	Keine Einschränkung	A3	Keine Einschränkung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit)	A4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet
Studientypen und Studiendauer	E5	RCT mit einer Dauer von mind. 24 Wochen	A5	Studiendesign nicht wie in E5 definiert
Publikationstyp	E6	Studienbericht, Volltextpublikation oder Registereintrag mit umfassendem Ergebnisbericht in Deutsch oder Englisch	A6	Publikationstyp nicht wie in E6 definiert
HAE: hereditäres Angioödem (Hereditary angioedema); RCT: Randomized controlled trial				

Bei dieser Suche wurde unter Anwendung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien die pivotale Studie VANGUARD identifiziert. In dieser wird Garadacimab mit Placebo verglichen, sodass Placebo in einem indirekten Vergleich als Brückenkompator verwendet werden kann. Im nächsten Schritt werden Studien gesucht, welche die zVT Berotralstat mit dem Brückenkompator Placebo vergleichen.

Berotralstat

Die Kriterien für die Selektion für die Suche einer Studie mit Berotralstat für einen indirekten Vergleich mit Garadacimab sind in Tabelle 4-4 aufgeführt. Das Selektionskriterium 1 (Patientenpopulation) umfasst die relevante Patientenpopulation gemäß Zulassung von Berotralstat. Die zu untersuchende Intervention (Selektionskriterium 2) entspricht der Dosierung und Darreichungsform gemäß Fachinformation von Berotralstat. Der Komparator (Selektionskriterium 3) ist in diesem Fall der Brückenkompator Placebo. Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studien sollten entsprechend Selektionskriterium 4 (Endpunkte) mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus einer der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit berichten. Es wurden nach Selektionskriterium 5 (Studientypen und Studiendauer) ausschließlich RCT berücksichtigt. Das Selektionskriterium 6 (Publikationstyp) umfasst nur Studien, deren Ergebnisse in Deutsch oder

Englisch verfügbar sind. Dies ermöglicht eine adäquate Bewertung des Zusatznutzens von Garadacimab gegenüber Berotralstat in einem indirekten Vergleich.

Tabelle 4-4: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien (RCT) zu Berotralstat

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Patienten (ab 12 Jahren) mit wiederkehrenden HAE-Attacken (für die eine routinemäßige Prophylaxe indiziert ist)	A1	Population nicht wie in E1 definiert
Prüfintervention	E2	Behandlung mit Berotralstat in zulassungskonformer Anwendung	A2	Intervention nicht wie in E2 definiert
Vergleichsintervention	E3	Placebo	A3	Keine Einschränkung
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit)	A4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet
Studientypen und Studiendauer	E5	RCT mit einer Dauer von mind. 24 Wochen	A5	Studiendesign nicht wie in E5 definiert
Publikationstyp	E6	Studienbericht, Volltextpublikation oder Registereintrag mit umfassendem Ergebnisbericht in Deutsch oder Englisch	A6	Publikationstyp nicht wie in E6 definiert
HAE: hereditäres Angioödem (Hereditary angioedema); RCT: Randomized controlled trial				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (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.

Suche nach direktvergleichenden RCT für Garadacimab mit der zVT

Um relevante RCT mit Garadacimab im Vergleich zur zVT zu identifizieren, wurden am 03.01.2025 die Datenbanken EMBASE, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®) und das Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Anschließend wurden die Treffer nach den definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Für alle Suchen wurde die Suchoberfläche Ovid verwendet. Die Suchstrategien wurden an die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suchstrategien sind jeweils in Anhang 4-A angegeben.

Suche nach Studien für mit Garadacimab, die für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet sind

Um relevante RCT mit Garadacimab zu identifizieren, wurden am 03.01.2025 die Datenbanken EMBASE, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®) und das Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Anschließend wurden die Treffer nach den definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die im ersten Schritt erhaltenen Treffer wurden auf ihre Eignung für einen potenziellen indirekten Vergleich erneut gesichtet.

Suche nach RCT mit Berotralstat für den indirekten Vergleich

Da mit der Studie VANGUARD eine placebokontrollierte Garadacimab-Studie vorliegt, die grundsätzlich für einen indirekten Vergleich geeignet ist, wurde am 03.01.2025 zusätzlich eine systematische Recherche nach RCT mit Berotralstat als Grundlage für einen indirekten Vergleich in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und das Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Anschließend wurden die Treffer nach den definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden keine zeitlichen Beschränkungen für die Recherche festgelegt. Die Suchstrategien sind jeweils in Anhang 4-A angegeben.

Jahreseinschränkungen wurden bei den Suchen nicht vorgenommen. Es wurden nur Treffer für die Nutzenbewertung eingeschlossen, die in deutscher oder englischer Sprache verfasst wurden.

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 03.01.2025 in den öffentlichen Studienregistern ClinicalTrials.gov, Clinical Trials Information System (CTIS), EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie über das Internationale Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal nach klinischen Studien mit Garadacimab gesucht. Die Suche nach Studien mit der zVT Berotrastat für den indirekten Vergleich nach Bucher erfolgte am 06.01.2025. Die Suchstrategien wurden jeweils an die einzelnen Register angepasst. Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die durchgeführten Suchstrategien sind in Anhang 4-B angegeben.

Darüber hinaus wurden am 06.01.2025 die folgenden Studiendatenbanken nach Einträgen von Ergebnisberichten der bereits identifizierten Studien gesucht.

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>)

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde am 06.01.2025 nach relevanten veröffentlichten Studiendaten durchsucht. Die Suche wurde beschränkt auf Studien mit Garadacimab oder Berotrastat, die bereits im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und/oder der Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken als relevant identifiziert wurden.

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.

Die durch die Recherche in Literaturdatenbanken und Registern identifizierte Studien wurden anhand ihres Titels oder Abstracts nach dem Vier-Augen-Prinzip von zwei unabhängigen Reviewern nach den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien bewertet.

Treffer aus Literaturdatenbanken wurden nach Bereinigung von Duplikaten auf Basis eines Titel- und Abstract-Screenings anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien bewertet. Publikationen, die von beiden Reviewern als potenziell relevant eingestuft wurden, wurden im Volltext gesichtet und bei Relevanz eingeschlossen. Publikationen, die nur von einem Reviewer als potenziell relevant eingestuft wurden, wurden von beiden Reviewern erneut gesichtet und nach Diskussion und Volltextdurchsicht abschließend auf Relevanz bewertet. Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang 4-C angegeben.

Identifizierte Einträge aus Studienregistern wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien bewertet. Die Auswahl der relevanten Studien erfolgte einzeln für jedes Studienregister. Die ausgeschlossenen Studien wurden mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang 4-D angegeben.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die für die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossenen relevanten Studien wurden anhand der verfügbaren Informationen (Studienunterlagen) wie z. B. dem Clinical Study Report (CSR), Studienprotokollen und Statistical Analysis Plan (SAP), Publikationen und Registereinträgen hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Gemäß den Vorgaben des G-BA und in Übereinstimmung mit den allgemeinen Kriterien der evidenzbasierten Medizin wurde in einem ersten Schritt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene durchgeführt. In die Beurteilung des Verzerrungspotenzials der RCT flossen die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung von Patienten und der behandelnden Personen, sowie potenzielle ergebnisgesteuerte Berichterstattung ein.

Anschließend erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene. Hierzu wurden jeweils die Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber, die Validität der Endpunkte, die Angemessenheit der statistischen Methoden und die Umsetzung des ITT-Prinzips geprüft. Zusätzlich wurde auch die ergebnisunabhängige Bewertung des Endpunktes bewertet.

Die Einstufungen der Verzerrungspotenziale auf Studien- und Endpunktebene dienen der Diskussion Studienergebnisse und der Bewertung von deren Aussagesicherheit. Ein Ausschluss von Ergebnissen ausschließlich aufgrund eines hohen Verzerrungspotenzials fand nicht statt.

Basierend auf den Einzelaspekten wurde das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Die Bewertung dieser Einstufungen erfolgt - wie gefordert - in Anhang 4-F, sowie vor den jeweiligen Studienergebnissen auf Endpunktebene in Abschnitt 4.3.1.3.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte entsprechend der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Eine detaillierte Beschreibung ist in Anhang 4-F zusammen mit einer Darstellung des Patientenflusses der eingeschlossenen Studien anhand eines Flow-Charts zu finden.

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

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

² 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.

³ 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.

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.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen des Wirkstoffes Garadacimab für die routinemäßige Prophylaxe wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren gegenüber der zVT Berotralstat (siehe Abschnitt 4.2.1) gezeigt. Dafür werden zunächst die Ergebnisse der RCT VANGUARD zur Beschreibung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Garadacimab gegenüber Placebo dargestellt (medizinischer Nutzen, siehe Abschnitt 4.3.1). Anschließend wird Garadacimab mit Berotralstat im indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo mit den Angaben zur Metaanalyse aus dem Dossier zur Nutzenbewertung von Berotralstat [4] verglichen (medizinischer Zusatznutzen, siehe Abschnitt 4.3.2).

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte

4.2.5.2.1.1 Patientencharakteristika in der Studie VANGUARD

In die RCT VANGUARD wurden Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken eingeschlossen. Eingeschlossene Patienten wurden anhand der folgenden Patientencharakteristika zu Studienbeginn (aufgenommen zur Baseline, sofern nicht anders angegeben) charakterisiert:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- Body-Mass-Index (BMI)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- HAE-Typ (C1-INH Typ 1, C1-INH Typ 2)

- Vorgeschichte einer laryngealen Attacke
- Familiäre Vorgeschichte von HAE
- Alter bei der ersten Diagnose
- Vorherige LTP in den letzten 3 Monaten vor der Screening-Phase
- Rate der HAE-Attacken in den letzten 3 Monaten vor der Screening-Phase

4.2.5.2.1.2 Patientencharakteristika in den Studien APeX-2 und APeX-J

Basierend auf den in den Studien APeX-2 und APeX-J erhobenen Daten ergibt sich für die Metaanalyse [4] eine Beschreibung der eingeschlossenen Patienten anhand der Charakteristika:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Altersgruppe
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie
- BMI beim Screening

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Vorgeschichte einer laryngealen Attacke
- Alter bei der ersten Diagnose
- Bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline

4.2.5.2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte in der Studie VANGUARD und in der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J

Die in der RCT VANGUARD erhobenen und als patientenrelevant eingestuft Endpunkte sind im Folgenden beschrieben (siehe Tabelle 4-5) und werden für die Nutzenbewertung

herangezogen. In der Darstellung sind die Endpunkte nach den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit aufgegliedert.

Tabelle 4-5: Für die Nutzenbewertung herangezogene, patientenrelevante Endpunkte in der Studie VANGUARD

Endpunkt-kategorie	Endpunkt	
Mortalität	Todesfälle	
Morbidität	Anzahl von HAE-Attacken <ul style="list-style-type: none"> Anzahl von HAE-Attacken während der Behandlungsphase Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1 	
	Reduktion von HAE-Attacken <ul style="list-style-type: none"> Reduktion von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um mindestens 50 % Reduktion von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um mindestens 70 % Reduktion von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um mindestens 90 % Reduktion von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um 100 % (Attackenfreiheit) 	
	Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase	
	Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-5L VAS	
	Subject's Global Assessment of Response to Therapy (SGART)	
	Investigator's Global Assessment of Response to Therapy (IGART)	
	Lebensqualität	Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)
Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI:GH), Frage 6		
Verträglichkeit	Kategorie	Auswertung
	<ul style="list-style-type: none"> Jegliche UE Schwere UE Schwerwiegende UE UE, die zum Behandlungsabbruch führten UE von besonderem Interesse 	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtraten Ereignisraten nach SOC und PT
EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HAE: hereditäres Angioödem (Hereditary angioedema); PT: Bevorzugte Begriffe (preferred terms); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: unerwünschtes Ereignis		

Im Folgenden werden die Endpunkte beschrieben, die in der Metaanalyse der RCTs APeX-2 und APeX-J erhoben, als patientenrelevant bewertet und für den indirekten Vergleich mit der Studie VANGUARD herangezogen wurden (siehe Tabelle 4-6 und Tabelle 4-68). In der

Darstellung sind die Endpunkte nach den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit aufgegliedert.

Tabelle 4-6: Für den indirekten Vergleich von Garadacimab und Berotralstat herangezogene, patientenrelevante Endpunkte

Endpunkt-kategorie	Endpunkt	
Mortalität	Todesfälle	
Morbidität	Anzahl von HAE-Attacken <ul style="list-style-type: none"> Anzahl von HAE-Attacken während der Behandlungsphase Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1 	
	Reduktion von HAE-Attacken <ul style="list-style-type: none"> Reduktion von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um mindestens 50 % Reduktion von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um mindestens 70 % Reduktion von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um mindestens 90 % Reduktion von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um 100 % (Attackenfreiheit) 	
	Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase	
	Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-5L VAS	
Lebensqualität ¹	Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)	
Verträglichkeit	Kategorie	Auswertung
	<ul style="list-style-type: none"> Jegliche UE Schwere UE Schwerwiegende UE UE, die zum Behandlungsabbruch führten UE von besonderem Interesse 	<ul style="list-style-type: none"> Gesamtraten Ereignisraten nach SOC und PT
¹ Der Endpunkt WPAI:GH aus den Studien APeX-2 und APeX-J konnte aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung für den indirekten Vergleich nicht verwendet werden. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HAE: hereditäres Angioödem (Hereditary angioedema); PT: Bevorzugte Begriffe (preferred terms); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: unerwünschtes Ereignis		

4.2.5.2.1.4 Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Im Folgenden werden die Patientenrelevanz, die Validität und die Operationalisierung der Endpunkte der VANGUARD-Studie von Garadacimab im Vergleich zu Placebo sowie die für den indirekten Vergleich herangezogenen Endpunkte der VANGUARD-Studie und der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J erläutert.

Mortalität

Todesfälle als Ergebnisse der Endpunktkategorie Mortalität wurden in den Studien VANGUARD sowie der Studien APeX-2 und APeX-J im Rahmen der Sicherheitsanalyse erhoben. Eine abschließende Bewertung der Mortalität ist nicht möglich, da während der Studien keine Todesfälle beobachtet wurden. Für die Bewertung einer möglichen Reduktion des Mortalitätsrisikos aufgrund der Vermeidung von Attacken wären längere Studien notwendig.

Morbidität

Das Krankheitsbild von HAE mit C1-INH Mangel ist klinisch durch HAE-Attacken gekennzeichnet [1]. Entsprechend stellt eine Erhebung dieser Attacken, in verschiedenen Operationalisierungen, die zentralen Endpunkte bei der Bewertung der Wirksamkeit von Garadacimab dar.

HAE-Attacken in der Studie VANGUARD***Operationalisierung der HAE-Attacken in der Studie VANGUARD***

Im Rahmen der Studie VANGUARD wurden HAE-Attacken anhand der nachfolgenden Kriterien definiert und erfasst:

Eine HAE-Attacke muss mit mindestens einem oder einer Kombination von mehreren Symptomen und Lokalisationsorten einhergehen (siehe Tabelle 4-7). Diese Symptome können normalerweise innerhalb von 24 Stunden gleichzeitig oder nacheinander auftreten. Die folgende Liste von Symptomen ist nicht abschließend und soll hauptsächlich dem Patienten und Prüfarzt dabei helfen, die mit einer HAE-Attacke verbundenen Symptome und ihre Lokalisationen zu erkennen. Alle Symptome, die mit einer HAE-Attacke in Verbindung gebracht werden können, sowie Informationen über die Anwendung eines On-Demand-Medikaments zur Behandlung dieser Symptome werden von den Patienten in ein eDiary eingetragen und vom Prüfarzt überprüft [10].

Tabelle 4-7: Definition der Symptome der HAE-Attacken in der Studie VANGUARD

	Periphere HAE-Attacken-Symptome (kutan)	Abdominale HAE-Attacken-Symptome	Laryngeale HAE-Attacken-Symptome
Lokalisationsort	Kopf, Gesicht (Lippen, Nase, Wangen oder Augen), Nacken, Arme/Hand, Brust, Schulter, Rücken, äußerer Bauchraum, äußerer Urogenitalbereich Bereiche (Gesäß), Beine/Füße, Andere	Innerer Bauchraum (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Darm, Blase und/oder Hoden bzw. Gebärmutter), innerer Urogenitaltrakt (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Penis und/oder Hodensack bzw. Labien und/oder Vulva)	Obere Atemwege, Mund- und Rachenraum, Zunge, Gaumen, Innenseite des Mundes, Nasenhöhle, Rachen-/Stimmband, Gaumenzäpfchen, Kehlkopf
Symptom	Schmerzen, Unwohlsein, Schwellung der Haut, Juckreiz, Reizung, gespannte Haut, Brennen, Rötung/Ausschlag	Schmerzen, Krämpfe, Unbehagen, Erbrechen, Übelkeit, Schwellung des Bauches, Engegefühl, harter Bauch, Diarrhöe, Blähungen, niedriger Blutdruck, Ohnmacht, Schwindelgefühle	Schwierigkeiten beim Atmen, Atemnot, Sprechen oder Schlucken, Veränderung der Stimme, Stridor, Keuchen, Enge im Hals, Blaufärbung

Für die Analyse des Endpunkts „HAE-Attacken“ wurden in der Studie VANGUARD nur HAE-Attacken berücksichtigt, die vom Prüfarzt anhand der von den Patienten berichteten Symptome bestätigt wurden. Dabei wurden stets folgende Punkte von den Patienten an das medizinische Personal übermittelt:

- Datum und Zeit des Auftretens der HAE-Symptome
- Datum und Zeitpunkt des Abklingens der HAE-Symptome (d. h. der Patient leidet nicht mehr unter den Symptomen der HAE-Attacke)
- Lokalisation des HAE-Symptoms/der HAE-Symptome
- Bestätigung der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten des Patienten durch das/die Symptom(e)
- Falls On-Demand-Medikamente zur Behandlung der HAE-Symptome eingesetzt wurden: Name des Medikaments sowie Datum und Zeitpunkt der Verabreichung

Der Prüfarzt besprach mit dem Patienten weitere Details zu den Symptomen, um das Auftreten einer HAE-Attacke zu bestätigen:

- Lokalisation des HAE-Symptoms/der HAE-Symptome
- Anfangs-/Enddatum/-zeit des/der Symptome(s)

- Dosis und Applikationswege der verwendeten On-Demand-Medikamente
- Selbst verabreichte(s) On-Demand-Medikament(e) (ja/nein)
- Verabreichung der On-Demand-Medikament(e) in einem Studienzentrum, zu Hause oder in der Notaufnahme
- Art der medizinischen Unterstützung durch medizinisches Fachpersonal während der HAE-Symptome, einschließlich Hospitalisierung oder Besuch der Notaufnahme
- Schweregrad der HAE-Attacke, eingeteilt in mild, moderat und schwer:
 - Mild: Die HAE-Attacke hat wenig bis gar keine Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten und erfordert keinen Einsatz von On-Demand-Medikamenten. Andere Begleitmedikamente (z. B. Analgetika) können zur Behandlung der Symptome der HAE-Attacke eingesetzt werden.
 - Moderat: Die HAE-Attacke führt dazu, dass die täglichen Aktivitäten erschwert sind, ggf. ist Hilfe bei der Verrichtung alltäglicher Tätigkeiten erforderlich. Der Einsatz von On-Demand-Medikamenten zur Behandlung der HAE-Attacke ist wahrscheinlich.
 - Schwer: Die HAE-Attacke verursacht eine deutliche Einschränkung der täglichen Aktivitäten. Medizinische Hilfe kann erforderlich sein, einschließlich eines Besuchs in der Notaufnahme und Einsatz von On-Demand-Medikamenten.

Anzahl von HAE-Attacken

Die HAE-Attacken werden vom Patienten in einem eDiary dokumentiert, wobei Informationen über Zeitpunkt und Dauer der HAE-Attacken, die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die HAE-Symptome und die Lokalisation der HAE-Symptomatik(en) erfasst wurden. Diese Angaben werden vom Prüfarzt oder einer beauftragten Person bestätigt und im eCRF erfasst. Der Prüfarzt wird alle verfügbaren medizinischen Informationen berücksichtigen und möglicherweise klärende Fragen stellen, um die Bestätigung von HAE-Attacken zu unterstützen.

Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern

Zur Akutbehandlung einer HAE-Attacke konnten die nachfolgenden On-Demand-Medikamente eingesetzt werden: Icatibant, Ecallantid, plasmatisches oder rekombinantem C1-INH (Berinert[®], Cinryze[®], Ruconest[®]). Für diese Operationalisierung des Endpunkts werden alle HAE-Attacken berücksichtigt, die den Einsatz von On-Demand-Medikamenten erforderten.

Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1

Die Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Studientag 1 und während des Behandlungszeitraums wurde zwischen Garadacimab und Placebo verglichen. Patienten, die keine HAE-Attacke erlitten, wurden am Behandlungstag 182 oder am Ende der Studie (je nachdem, was früher eintrat) zensiert.

Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken

Anteil der Responder wurde definiert als eine relative Reduktion von HAE-Attacken um $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ und 100% während des Behandlungszeitraums gegenüber der Run-in-Periode.

Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken

Die Erhebung der Anzahl moderaten bis schwerem HAE-Attacken erfolgt unter Berücksichtigung aller vom Patienten als moderat oder schwer klassifizierten HAE-Attacken (siehe oben für die Beschreibung der Schweregradeinteilung).

HAE-Attacken in der Studie APeX-2 und APeX-J

Operationalisierung der HAE-Attacken in der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J

Die HAE-Attacken in der APeX-2-Studie werden als „Attacken“ bezeichnet, während die Attacken in der APeX-J-Studie als „Angioödem-Ereignisse“ bezeichnet werden. Beide Definitionen basieren auf den gleichen Daten [4]. In beiden Studien erhielten die Patienten ein eDiary, das unabhängig vom Vorhandensein einer HAE-Attacke alle 24 Stunden ausgefüllt wurde. HAE-Attacken wurden vom Prüfarzt bestätigt (APeX-2) oder vom Prüfarzt überprüft und von einem unabhängigen Experten bestätigt (APeX-J). Die Auswertung der bestätigten HAE-Attacken nach Lokalisation erfolgte in beiden Studien nach identischen Kriterien. Folgende Parameter wurden zusätzlich erfragt, wenn der Patient von einer HAE-Attacke berichtete:

- Anfang und Ende der Attacke
- Symptome der Attacke
- Anatomische Lage der Attacke (falls zutreffend)
- Schweregrad
- Verwendete Behandlungen und Zeitpunkte der Verabreichung
- Wurde zusätzlich medizinische Hilfe in Anspruch genommen?

Während der Run-In-Periode mussten die Patienten das eDiary für mindestens 14 bis 56 Tage nach dem Screening in der APeX-2-Studie bzw. für 56 Tage in der APeX-J-Studie ausfüllen, damit die für die Aufnahme in die Studie erforderliche Anzahl von HAE-Attacken ermittelt werden konnte. Die Patienten mussten das eDiary über den gesamten Studienverlauf hinweg ausfüllen. Die Studienstandorte hatten in Echtzeit Zugriff auf das eDiary, einschließlich aller Details zu den HAE-Attacken. Die aus dem eDiary und dem Gespräch mit dem Patienten gewonnenen Daten dienten dem Prüfarzt als Grundlage für die Entscheidung, die vom Patienten berichtete HAE-Attacke zu bestätigen oder nicht.

Damit eine HAE-Attacke zur Baseline-HAE-Attackenrate gezählt wurde, mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Die HAE-Attacke trat während der Run-In-Periode auf (14 bis 56 Tage nach Screening, beginnend mit dem Tag des Screenings).
2. Es handelt sich um eine einzelne HAE-Attacke; daher folgt per Definition der Beginn einer neuen HAE-Attacke nicht innerhalb von 48 Stunden auf das Ende der vorherigen HAE-Attacke.
3. Die HAE-Attacke musste behandelt werden, brauchte eine ärztliche Versorgung oder wurde basierend auf dem eDiary Eintrags des Patienten als funktionseinschränkend eingestuft. Kann der Patient seine täglichen Aktivitäten nicht ohne Einschränkungen durchführen (z. B. beschreibt der Patient eine mindestens geringe Einschränkung in seinen täglichen Aktivitäten während der HAE-Attacke), wird dies als funktionseinschränkend definiert.
4. Die HAE-Attacke muss als Symptom Schwellungen aufweisen. Schwellungen als Symptom, beinhalten neben sichtbaren Schwellungen auch Symptome der oropharyngealen und abdominalen Region, welche auf innere Schwellungen hinweisen.
5. Die HAE-Attacke wurde anderweitig vom Prüfarzt als eine HAE-Attacke bestätigt.

Wenn ein Patient die Studie abbrach, wurde eine HAE-Attacke, die innerhalb von 24 Stunden nach Abbruch der Studie auftrat, noch in die Berechnung der HAE-Attackenrate einbezogen und diese 24 Stunden zählten zum Behandlungszeitraum.

Weitere Einzelheiten sind Modul 4 des Herstellerdossiers zu Berotralstat zu entnehmen [4].

Anzahl von HAE-Attacken

Nach der Randomisierung bewerteten die Prüfarzte die von den Patienten berichteten HAE-Attacken, um sie als HAE-Attacken zu bestätigen oder zu verwerfen, wobei alle Symptome der Attacke eine Schwellung beinhalten mussten.

Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern

Zur Akutbehandlung einer HAE-Attacke konnten die nachfolgenden On-Demand-Medikamente eingesetzt werden: Icatibant, Ecallantid¹, plasmatisches oder rekombinantes C1-INH. Für diese Operationalisierung des Endpunkts werden alle HAE-Attacken berücksichtigt, die den Einsatz von On-Demand-Medikamenten erforderten.

Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1

Als frei von HAE-Attacken galt ein Patient, wenn für den entsprechenden Zeitraum keine Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke dokumentiert wurde. Patienten ohne eine Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke, welche die Studie vorzeitig abbrachen, galten nicht als frei von HAE-Attacken.

Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken

Anteil der Responder wurde definiert als eine relative Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ und 100% über den Studienzeitraum von 24 Wochen. Die adjustierte bestätigte HAE-Attackenrate, die zur Bestimmung des Anteils der Responder verwendet wurde, verwendete zusätzlich zum Kriterium der Schwellung (siehe Kriterien der HAE-Attacken oben) die ersten beiden Anforderungen (siehe Kriterien der HAE-Attacken oben) aus der Screening-Phase. Die Reduktion um 100% über den Studienzeitraum von 24 Wochen entspricht der Attackenfreiheit. Ein Patient wurde als attackenfrei eingestuft, wenn keine bestätigte HAE-Attacke für den entsprechenden Zeitraum dokumentiert wurde. Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden nicht als attackenfrei eingestuft.

Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken

Die Rate der bestätigten moderaten oder schweren HAE-Attacken basierte auf der Rate der bestätigten HAE-Attacken und den entsprechenden Patienteneinträgen im eDiary zum Schweregrad der jeweiligen Attacke. Der Schweregrad der HAE-Attacken wird von den Patienten beurteilt und basiert auf der Rate der bestätigten HAE-Attacken. Eine klare Definition des Schweregrades liegt für die Studien APeX-2 und APeX-J nicht vor, die Einstufung ergibt sich aus den Berichten der Patienten und der Einschätzung des Prüfarztes.

Patientenrelevanz und Validität

HAE-Attacken sind patientenrelevant, da die Patienten unter diesen Ereignissen und den möglichen Folgen stark leiden und zum Teil erhebliche Einschränkungen in ihrem täglichen Leben erfahren [5]. HAE-Attacken können zu starken Schmerzen führen, insbesondere wenn sie im Bauchraum auftreten, und bei einer Beteiligung der oberen Atemwege lebensbedrohlich sein [6]. Darüber hinaus leiden viele Patienten unter der Angst vor einem erneuten HAE-Attacke und zeigen aufgrund der ständigen Angstsituation Anzeichen einer Depression [5, 6]. Die Patientenrelevanz von verschiedenen Auswertungen des Endpunkts „HAE-Attacken“ wurde auch in der frühen Nutzenbewertung zu Lanadelumab durch den G-BA bestätigt [11].

Aufgrund der detaillierten Anamnese und der Vergleichbarkeit der Kriterien der HAE-Attacken zwischen den Studien mit Garadacimab und Berotralstat kann der Endpunkt insgesamt als valide und vergleichbar angesehen werden.

Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-5L VAS

Operationalisierung des Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) in der Studie -VANGUARD

In den Studie VANGUARD wurde die Visual Analogue Scale (VAS) des EQ-5D-5L zur Abbildung des Gesundheitszustands der Patienten verwendet. Auf einer Skala von 0

(schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) beantworteten Patienten Fragen zu ihrem Gesundheitszustand zum Befragungszeitpunkt. Der Fragebogen wurde am Tag der Randomisierung (Baseline), während der Behandlungsphase an Tag 1 an Tag 91 und am Ende der Behandlungsphase an Tag 182 erhoben. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung werden eine Reduktion von mindestens 15 Punkten betrachtet [8].

Operationalisierung des Gesundheitszustands (EQ-5D-5L VAS) innerhalb der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J

In den Studien APeX-2 und APeX-J wurde der EQ-5D-5L VAS analog zur Studie VANGUARD operationalisiert. Der Fragebogen wurde am Tag der Randomisierung (Baseline), während der Behandlungsphase in Woche 4, 8, 12, 18 und 24 erhoben.

Patientenrelevanz und Validität

Die Verbesserung des Gesundheitszustands ist ein patientenrelevanter Endpunkt [12, 13]. Die EQ-5D-5L VAS ist ein generisches Instrument zur Bewertung des Gesundheitsstatus der Patienten ab. Die EQ-5D-5L VAS ist validiert und wurde es vom G-BA bereits in vorherigen Verfahren zur Nutzenbewertung herangezogen [14].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL)

Operationalisierung des AE-QoL in der Studie VANGUARD

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der VANGUARD-Studie mit dem AE-QoL-Instrument erhoben, wobei dieser Fragebogen nur von Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren beantwortet wurde. Der AE-QoL besteht aus 17 Fragen zu 4 Domänen (Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung) und erfasst sowohl die allgemeine Lebensqualität als auch die Beeinträchtigung des Patienten durch spezifische HAE-Symptome. Die Bewertung der Lebensqualität erfolgt als prozentualer Mittelwert der maximal möglichen Punktzahl für jede Domäne bzw. für den gesamten Fragebogen mit einer maximalen Punktzahl von 100 [15]. Im Rahmen der Studie VANGUARD wurde der AE-QoL im Rahmen der Visiten zu Tag 1, 31, 61, 91, 121, 151 und Tag 182 (jeweils ± 4 Tage) erhoben und ermöglicht damit Aussagen über den Behandlungserfolg im Studienverlauf. Als Schwellenwert für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung werden Reduktion von mindestens 15 Punkten betrachtet [8]. Da im Berotralstat-Dossier keine geeignete Responderanalyse vorliegt, wird ein Vergleich der Mittelwertdifferenzen durchgeführt. Es wird ein indirekter Vergleich der Veränderung des AE-QoL im Vergleich zur Baseline mittels MMRM dargestellt.

Operationalisierung des AE-QoL in der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J

In den Studien APeX-2 und APeX-J wurde der AE-QoL analog zur Studie VANGUARD operationalisiert. In den Studien APeX-2 und APeX-J wurde der AE-QoL zu Baseline und im Rahmen der Visiten zur Woche 4, 8, 12, 18 und 24 erhoben. Dargestellt wird die Anzahl und

der Anteil der Patienten, welche über den Studienverlauf eine Verbesserung um einen Schwellenwert von mindestens 6 Punkten erreichen, was nicht mehr dem aktuell vom G-BA geforderten Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite entspricht. Zudem wird die Veränderung des AE-QoL im Vergleich zur Baseline dargestellt.

Patientenrelevanz und Validität

Der AE-QoL wurde bei Patienten mit HAE validiert und ermöglicht eine aussagekräftige Aussage über den Behandlungserfolg von Garadacimab [15]. Zudem wurde der AE-QoL Fragebogen bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Lanadelumab in der Indikation HAE vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [11].

Work Productivity and Activity Impairment: General Health (WPAI:GH), Frage 6

Operationalisierung des WPAI:GH in der Studie VANGUARD

Der WPAI:GH besteht aus 6 Fragen. Als patientenrelevant im Sinne der Nutzenbewertung wird nur die Frage 6 angesehen, daher beziehen sich alle weiteren Ausführungen nur auf diese Frage [16]. Die Ergebnisse wurden als prozentuale Verschlechterung (0 bis 100 %) angegeben, wobei ein höherer Prozentsatz einen stärkeren Rückgang der Produktivität und der täglichen Aktivitäten bedeutet. Der WPAI:GH wurde in der VANGUARD-Studie nur von Patienten im Alter von ≥ 16 Jahren beantwortet.

Operationalisierung des WPAI:GH in der Studie APeX-2 und APeX-J

In den Studien APeX-2 und APeX-J wurde die Bewertung des WPAI:GH anhand der Veränderung der Frage 6 im Vergleich der Baseline zu den Studienvisiten in Woche 4, 8, 12, 18 und 24 mittels MMRM-Modell dargestellt. Die Verwendung des MMRM-Modells zur Analyse der Frage 6 zur Veränderung von Baseline zum Studienende erscheint nicht angemessen, daher wurde kein direkter Vergleich dieses Endpunkts durchgeführt.

Patientenrelevanz und Validität

Der WPAI:GH ist ein validierter Fragebogen zur Messung der Auswirkungen einer Erkrankung auf die Arbeitsproduktivität und die täglichen Aktivitäten [16]. Als patientenrelevant im Sinne der Nutzenbewertung wurde von G-BA lediglich die Aktivitätsbeeinträchtigung gemessen anhand der Frage 6 eingestuft so dass sich alle Auswertungen nur auf diese Fragestellung beziehen [17].

SGART

Operationalisierung des SGART in der Studie VANGUARD

Der SGART ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung des allgemeinen Ansprechens auf die Behandlung mit dem Prüfpräparat anhand der folgenden fünfstufigen Skala: (0) keine – schlechtes oder gar kein Ansprechen, nicht akzeptabel; (1) schlecht – sehr schwaches Ansprechen, nicht akzeptabel; (2) mittel – leichtes Ansprechen, akzeptabel, könnte aber besser sein; (3) gut – gutes Ansprechen, akzeptabel; (4) ausgezeichnet – ausgezeichnetes Ansprechen, so gut wie möglich[18]. Der SGART wurde im Rahmen der Visiten zu Behandlungstag 91 und

182 (jeweils \pm 4 Tage) erhoben. Bewertet wurde das Ansprechen auf Garadacimab bzw. Placebo zur Prophylaxe von HAE-Attacken.

Patientenrelevanz und Validität

Die Selbsteinschätzung des allgemeinen Ansprechens auf die Behandlung durch den Patienten auf einer definierten Skala zu bestimmten Zeitpunkten ermöglicht eine valide Aussage über den Behandlungserfolg im Rahmen der Studie. Der SGART stellt ein mit der Patients' Global Impression of Change (PGIC) vergleichbares Instrument dar. Der PGIC basiert auf der Selbsteinschätzung der Gesamtveränderung des Schweregrads der Symptome auf einer 7-stufigen Skala (von „viel besser“ bis „viel schlechter“). Das Instrument des PGIC wurde beispielsweise bereits in der Nutzenbewertung von Durvalumab und Sotorasib durch den G-BA als patientenrelevant und valide eingestuft [19, 20]. Entsprechend kann auch der SGART als patientenrelevant und valide angesehen werden.

IGART

Operationalisierung des IGART in der Studie VANGUARD

Beim IGART handelt es sich um eine durch den Prüfarzt erhobene globale Skala. Der IGART ist ein Instrument zur Einschätzung des allgemeinen Ansprechens durch den Prüfarzt auf die Behandlung mit dem Prüfpräparat anhand der folgenden fünfstufigen Skala: (0) keine – schlecht oder gar kein Ansprechen, nicht akzeptabel; (1) schlecht – sehr schwaches Ansprechen, nicht akzeptabel; (2) mittel – leichtes Ansprechen, akzeptabel, könnte aber besser sein; (3) gut – gutes Ansprechen, akzeptabel; (4) ausgezeichnet – ausgezeichnetes Ansprechen, so gut wie möglich [18]. Der IGART wurde im Rahmen der Studie VANGUARD zu Behandlungstag 91 und 182 (jeweils \pm 4 Tage) erhoben.

Patientenrelevanz und Validität

Die Einschätzung des allgemeinen Ansprechens auf die Behandlung durch den Prüfarzt auf einer definierten Skala zu bestimmten Zeitpunkten ist eine valide Aussage über den Behandlungserfolg und ermöglicht eine objektive klinische Perspektive. Aufgrund der Einschätzung durch den Prüfarzt ist der IGART nicht direkt patientenrelevant. Allerdings liefert er eine wichtige, klinische und objektive Bewertung des Behandlungserfolgs und komplementiert damit die Einschätzung durch den Patienten selbst (SGART).

Verträglichkeit

Operationalisierung der Verträglichkeit in der Studie VANGUARD

Die UE wurden in der VANGUARD Studien gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25 kodiert.

Die Operationalisierung der Sicherheit war wie folgt:

- UE

- schwere UE
- SUE
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten
- UE von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes ungünstige Ereignis, das bei einem Patienten während der Studie auftritt. Die Einstufung als unerwünschtes Ereignis bedeutet nicht, dass ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen wird. Symptome von HAE-Attacken wurden nicht als UE dokumentiert.

Schwere UE

Jedes UE wurde vom Prüfarzt nach Häufigkeit und individuell nach Schweregrad nach Clinical Data Interchange Standards Consortium Study Data Tabulation Model (CDISC SDTM) Severity bewertet. Demnach ist ein mildes UE definiert als ein UE, das nur eine minimale Behandlung oder therapeutische Intervention erfordert. Das Ereignis beeinträchtigt in der Regel nicht die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens. Ein moderates UE ist definiert als ein UE, das in der Regel durch zusätzliche spezifische therapeutische Maßnahmen gelindert wird. Das Ereignis beeinträchtigt die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens und verursacht Unannehmlichkeiten, stellt aber kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für den Patienten dar. Ein schweres UE ist definiert als ein UE, das die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt oder den klinischen Zustand erheblich verschlechtert oder eine intensive therapeutische Intervention erfordert. Diese Einteilung der Schweregrade ist entsprechend mit der Definition aus der Verbreiteten CTCAE-Klassifizierung vergleichbar.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das unabhängig von der Dosis:

- zum Tode führt,
- lebensbedrohlich ist (dies bedeutet, dass der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbarer Lebensgefahr war und bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es in einer schwereren Form aufgetreten wäre),
- eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht,
- zu bleibenden oder signifikanten Schäden / Behinderungen führt,
- eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt, oder

- ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellt (dies bezieht sich auf ein Ereignis, das zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder Tod oder Hospitalisierung zur Folge hat, aber eine Gefahr für den Patienten darstellt oder eine Intervention erforderlich macht, um ein Ereignis der oben genannten schwerwiegenden Ereignisse zu verhindern).

UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, wurden während des Studienzeitraums erfasst.

UE von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind spezifische Ereignisse, die entweder aufgrund bekannter Nebenwirkungen der Wirkstoffklasse, aufgetretenen Sicherheitssignale, aufgrund des Wirkmechanismus oder in Bezug auf die zu behandelnde Erkrankung als besondere Sicherheitsrisiken angesehen werden. Als UE von besonderem Interesse sind im Protokoll abnorme Blutungen, thromboembolische Ereignisse und schwere Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie definiert [10].

Einzelereignisse nach SOC und PT

Alle Ereignisse wurden getrennt auf der Ebene von SOC und PT ausgewertet.

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- Unabhängig vom Schweregrad (aber getrennt nach UE und SUE): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt

Operationalisierung der Verträglichkeit in der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J

Die UE wurden in beiden Studien gemäß MedDRA Version 19.1 kodiert.

Die Operationalisierung der Sicherheit war wie folgt:

- UE
- Schwere UE
- SUE

- UE, die zum Behandlungsabbruch führten
- UE von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes ungünstige Ereignis, das bei einem Patienten während der Studie auftritt.

Schwere UE

Die Einteilung nach Schweregrad erfolgte anhand der von der Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) erstellten „Adult Toxicity Table“: Grad 1 (mild), Grad 2 (moderat), Grad 3/4 (schwer/lebensbedrohlich). Mehrfach auftretende Ereignisse (pro Patient oder SOC) werden nur einmal pro Patient gezählt.

UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, wurden während des Studienzeitraums erfasst.

UE von besonderem Interesse

UE von besonderen Interesse waren im Modul 4 des Herstellerdossiers zu Berotralstat von definiert als: „*Ausschläge (Rash) im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder bedingt durch die Studienmedikation. Nichtschwerwiegende behandlungsbedingte Ausschläge wurden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse angesehen. Es wurden jegliche Ausschläge unabhängig vom Schweregrad oder vermutetem Zusammenhang mit der Studienmedikation dokumentiert*“ [4]. Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen sind UE von besonderem Interesse zwischen Garadacimab und Berotralstat nicht direkt vergleichbar.

Einzelereignisse nach SOC und PT

Alle Ereignisse wurden getrennt auf der Ebene von SOC und PT ausgewertet.

Patientenrelevanz und Validität

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind ein Maß für die Verträglichkeit und somit für die Sicherheit der Therapie und sind vor allem in Hinblick auf ihre Schwere, Häufigkeit und Behandelbarkeit patientenrelevant. Sicherheitsrelevante Endpunkte werden als valide betrachtet. Die Erhebung und Dokumentation von UE erfolgt im Rahmen klinischen Studie standardisiert und wird in der frühen Nutzenbewertung als valide eingestuft.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁴ 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 verwendet⁵ 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 statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{6,4} 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.

⁴ 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.

⁵ 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.

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

Für die Nutzenbewertung wird ein indirekter Vergleich zwischen Garadacimab und Berotralstat durchgeführt. Dazu wird für Berotralstat die Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J herangezogen, deren Ergebnisse im Dossier zur Nutzenbewertung von Berotralstat [4] zu finden sind. Beide Studien basieren auf einem weitgehend identischen Protokoll und statistischen Analyseplan (SAP) und sind aufgrund ihres grundlegenden Designs vergleichbar. Alle Berechnungen der Metaanalysen wurden auf Basis von Fixed-Effects-Modellen mit inverser Varianzmethode durchgeführt. Eine ausführliche Beschreibung findet sich in der Nutzenbewertung von Berotralstat [4]. Die Verwendung des Fixed-Effects-Modells entspricht den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers und wird als valide angesehen [8].

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.

Eine präspezifizierte Sensitivitätsanalyse für Garadacimab sollte die Baseline-Attackenrate für den Endpunkt Anzahl der HAE-Attacken berücksichtigen. Dabei wurde die Anzahl der HAE-Attacken in beiden Behandlungsarmen mit der HAE-Attackenrate zum Zeitpunkt der Baseline als Kovariate unter Verwendung eines generalisierten linearen Modells (GLM) für Zähldaten mit angenommener Poisson-Verteilung verglichen. Die Auswertung der Sensitivitätsanalyse ergab keinen Einfluss auf die Studienergebnisse und wird daher im Dossier nicht dargestellt [21].

Werte von Patienten, die die Studie VANGUARD innerhalb von 30 Tagen nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation im Behandlungszeitraum abbrechen, sollten laut der präspezifizierten Methodik als fehlend angesehen werden. Effektiv betraf dies nur einen Patienten im Placebo-Arm der Studie. In einer post-hoc Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, ob der Ausschluss dieses Patienten aus der ITT-Population einen Einfluss auf die beobachteten Werte der HAE-Attacken hat. Auch dabei wurde kein relevanter Einfluss auf die Ergebnisse aufgrund fehlender Werte festgestellt, so dass auch diese Sensitivitätsanalyse im Dossier nicht dargestellt wird. Im Dossier werden für alle Analysen die Daten der ITT-Population verwendet.

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 4.3.1.3.1.2).

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.

Subgruppenanalysen dienen der Identifikation von Patientengruppen, die hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit von der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besonders profitieren bzw. nicht profitieren. Um Unterschiede in der Wirksamkeit der Behandlung in den definierten Subgruppen zu untersuchen, wurden die Ergebnisse aller untersuchten patientenrelevanten Endpunkte auf potenzielle Effektmodifikationen untersucht. Hierzu wurden die im jeweiligen statistischen

Analyseplan vorgegebenen und in den jeweiligen Studienberichten dargestellten Subgruppenmerkmale herangezogen.

Analysierte Subgruppen in der Studie VANGUARD

Da keine Subgruppen präspezifiziert waren, wurden alle vom G-BA geforderten Subgruppen der Studie VANGUARD post-hoc analysiert. Für eine Subgruppenanalyse nach Alter wurde post hoc das mediane Alter der Patientenpopulation (< 41 Jahre) als Gruppeneinteilung gewählt.

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Europa vs. Rest of the World)
- Altersgruppe (≤ 41 Jahren und > 41 Jahren)
- HAE-Attackenrate während der Run-in Periode (1 bis 3 HAE-Attacken vs. > 3 HAE-Attacken pro Monat)
- Vorgeschichte von Kehlkopfattacken (Ja vs. Nein)

Analysierte Subgruppen im indirekten Vergleich von Garadacimab und Berotralstat

Für den indirekten Vergleich wurden Subgruppen und zugehörige Kategorien analysiert, die sowohl in den Studien zu Garadacimab als auch zu Berotralstat erhoben wurden.

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Europa vs. Rest of the World)

In den Studien APeX-2 und APeX-J wurde die Region als Europa versus Nordamerika definiert, was gleichbedeutend mit Europa versus Rest of the World ist und für den indirekten Vergleich entsprechend genutzt wird.

Methodik der Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen wurden mit Hilfe eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppen-Interaktion berechnet, um den Einfluss der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe zu untersuchen. Ein p-Wert $< 0,05$ für den Interaktionstest weist auf eine mögliche Effektmodifikation hin.

Gemäß den Vorgaben des G-BA werden für alle patientenrelevanten Endpunkte der VANGUARD-Studie Subgruppenanalysen durchgeführt. Für den indirekten Vergleich wurden Subgruppenanalysen für die in den beiden Studien VANGUARD und APEX-2 vergleichbar definierten Subgruppen durchgeführt. Aufgrund der geringen Populationsgröße in der Studie APeX-J wurde für das Dossier von Berotralstat keine Subgruppenanalysen dieser Studie und entsprechend auch keine Metaanalysen der Subgruppen durchgeführt, so dass keine Daten vorliegen, die berücksichtigt werden könnten.

Den in diesem Abschnitt genannten Kriterien folgend, wurden die angegebenen Grenzwerte hinsichtlich der Patientenzahl sowie der Ereignisanzahl angewendet. Subgruppenanalysen für häufige UE nach SOC und PT (jegliche UE, schwere UE, SUE) wurden nur dargestellt, wenn die Ergebnisse der UE nach SOC und PT für die Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Effekt zeigten.

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 darstellen⁷. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁸ 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 sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)⁹ und Rücker (2012)¹⁰ 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 ist¹¹.

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

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹¹ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{12, 13, 14}

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.*
- *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.*

Für die frühe Nutzenbewertung von Garadacimab wird ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Berotralstat über den Brückenkomparator Placebo durchgeführt. Die Bewertung beruhte auf dem indirekten Vergleich der Phase-III-Studien VANGUARD (Garadacimab vs. Placebo) und der Metaanalyse der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebo-kontrollierten Phase-III-Studien APeX-2 und APeX-J (Berotralstat vs. Placebo).

Abbildung 4-1 zeigt schematisch den durchgeführten indirekten Vergleich (Netzwerk). Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika erfolgt in Abschnitt 4.3.2.

¹² 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.

¹³ 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

¹⁴ 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.

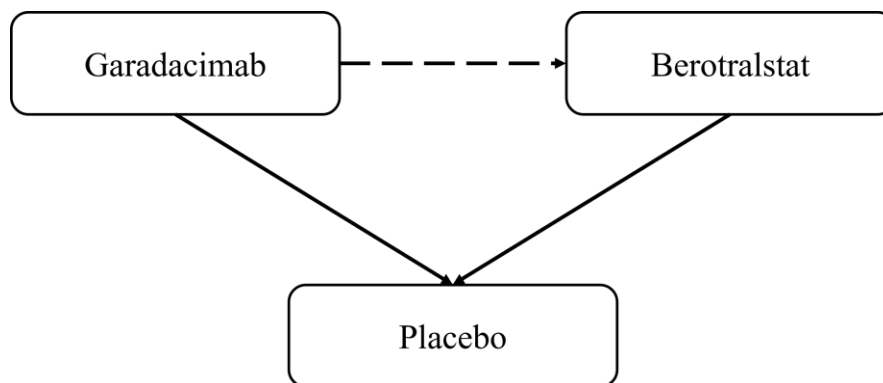


Abbildung 4-1: Netzwerk des indirekten Vergleiches Garadacimab vs. Berotralstat

4.2.5.6.1 Benennung des Brückenkomparators

Der den pivotalen Zulassungsstudien von Garadacimab und Berotralstat gemeinsame Komparator Placebo ist der einzige Brückenkomparator ersten Grades, über den ein indirekter Vergleich von Garadacimab gegenüber der benannten zVT möglich ist.

4.2.5.6.2 Prüfung von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz

Indirekte Vergleiche sind grundsätzlich mit höherer Unsicherheit behaftet als Evidenz aus direkt vergleichenden Studien. Da für die Nutzenbewertung von Garadacimab jedoch keine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, ist es in diesem Fall erforderlich, auf indirekte Evidenz zurückzugreifen. Um auf Basis von indirekter Evidenz Aussagen mit hoher Aussagesicherheit ableiten zu können müssen grundsätzlich die folgenden zentralen Annahmen erfüllt sein: Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz.

4.2.5.6.2.1 Prüfung der Ähnlichkeit der Studien VANGUARD und APeX-2 und APeX-J

Die Ähnlichkeit zwischen den eingeschlossenen Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J wird anhand folgender Parameter beurteilt:

- Komparator
- Studiendesign
- Patientenpopulation
- Operationalisierung der Endpunkte

Eine ausführliche Beschreibung der Vergleichbarkeit der Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.3. Auf Basis dieser Beschreibung erfolgt ebendort ebenfalls eine Bewertung der Ähnlichkeit und die Schlussfolgerung, ob die Ähnlichkeitsannahme angenommen werden kann.

4.2.5.6.2.2 Prüfung auf Homogenität

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Berotralstat wurde eine Metaanalyse der Schwesterstudien APeX-2 und APeX-J publiziert. In der Metaanalyse wurden die beiden Studien APeX-2 und APeX-J zusammengefasst. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Berotralstat wurde für jede Metaanalyse ein Heterogenitätstest durchgeführt, und die Daten der Studien APeX-2 und APeX-J zeigten, dass keine bedeutsame Heterogenität vorlag.

4.2.5.6.2.3 Prüfung auf Konsistenz

Da zusätzlich zur indirekten Evidenz keine direkte Evidenz für den Vergleich von Garadacimab gegenüber Berotralstat vorliegt, ist eine Prüfung auf Konsistenz nicht möglich.

4.2.5.6.3 Methodik

Der adjustierte indirekte Vergleich wird mit der Methode nach Bucher et al. durchgeführt [22]. Die Randomisierung der ursprünglichen Studien bleibt dabei erhalten. Für die indirekten Vergleiche wurde die Software „R“ in der Version 4.4.1 oder höher verwendet. Die Programmcodes sind entsprechend in Modul 5 abgelegt.

4.2.5.6.4 Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen

Es werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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 4-8: 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
CSL312_2001	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Garadacimab (75 mg alle 4 Wochen) • Garadacimab (200 mg alle 4 Wochen) • Garadacimab (600 mg alle 4 Wochen) • Placebo
VANGUARD (CSL312_3001)	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Garadacimab (200 mg alle 4 Wochen) • Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen ist der 03.01.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CSL312_2001	A3: Komparator; A5: Studiendauer
CSL312_3001	A3: Komparator

Weder die Studie CSL312_2001 noch die Studie CSL312_3001 erfüllt die vorab definierten Einschlusskriterien. Die Studie CSL312_3001 (VANGUARD) ist die pivotale Phase-3-Studie und erfüllt allein deshalb nicht die Kriterien der Nutzenbewertung, weil Placebo als Komparator nicht die vom G-BA festgelegte zVT darstellt. Die Studie VANGUARD wird jedoch im Abschnitt 4.3.2.1 genutzt, um Garadacimab indirekt mit Berotralstat zu vergleichen. Daher werden die Ergebnisse der Studie VANGUARD zunächst in diesem Abschnitt dargestellt.

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.

Es wurde am 03.01.2025 zunächst eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und The Cochrane Library durchgeführt, um relevante RCTs zum zu bewertenden Arzneimittel Garadacimab im direkten Vergleich mit C1-INH, Lanadelumab oder Berotralstat, als Komparator zu identifizieren. Diese Recherche ergab keinen Treffer für eine geeignete RCT im AWG (siehe Abbildung 4-2).

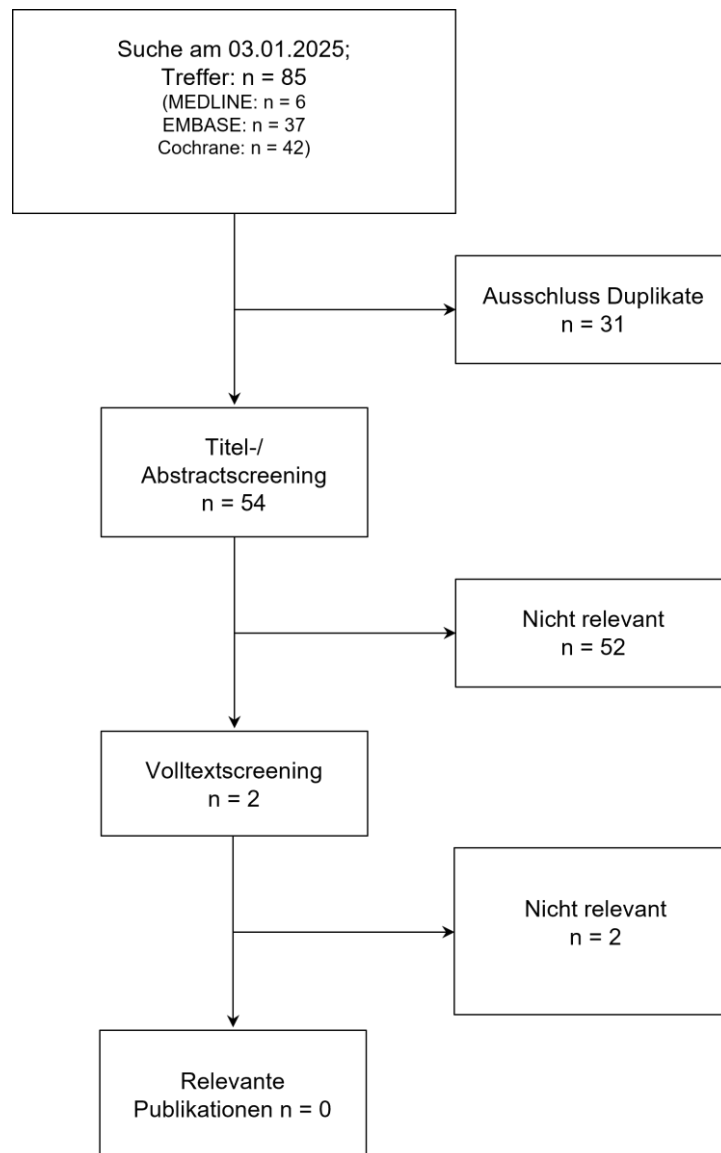


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Garadacimab und der zVT (C1-INH, Lanadelumab oder Berotrastat)

Über die bibliografische Recherche konnten – in Übereinstimmung mit den vorhandenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers – kein Studien identifiziert werden, in denen Garadacimab mit der zVT verglichen wird. Aufgrund von fehlenden RCT, die Garadacimab und die zVT direkt miteinander vergleichen, wurden die am 03.01.2025 über die Recherche erhaltenen Treffer ohne Einschränkung auf die zVT gesichtet. Zur Bewertung der Relevanz wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien herangezogen. Die nicht relevanten Publikationen wurden ausgeschlossen, sodass 1 Publikation verblieb, welche sich auf die dieser Nutzenbewertung zugrundeliegende Studie VANGUARD bezieht. Es handelt sich dabei um eine vergleichende Studie von Garadacimab und Placebo.

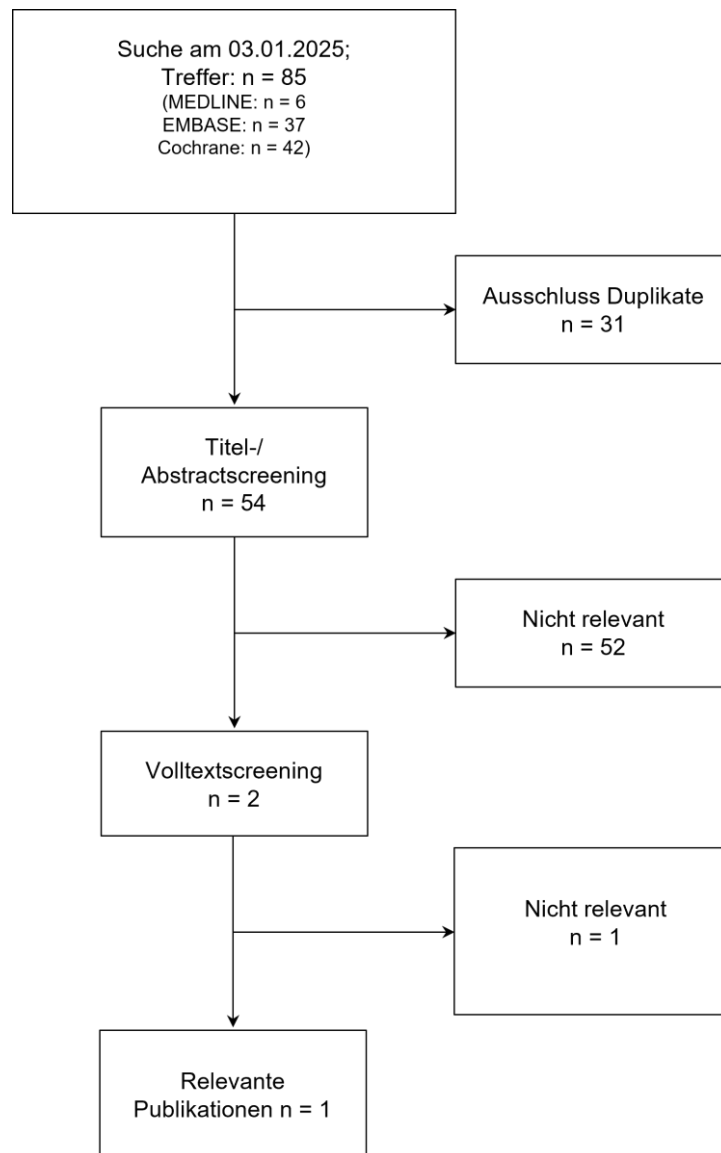


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Garadacimab

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 4-8) 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 4-10: 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)
Relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Garadacimab vs. Placebo)				
-	-	-	-	-
Ergänzend dargestellte RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Garadacimab vs. Placebo)				
VANGUARD	Clinicaltrials.gov: NCT04656418 [23] EU Clinical Trial Register: EudraCT 2020-000570-25 [24] ICTRP: 2020-000570-25 [25] NCT04656418 [26]	ja	ja	abgeschlossen
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.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen ist der 03.01.2025. Über die Recherchen in der AMIS-Datenbank (06.01.2025) und im Studienregister der EMA (06.01.2025) wurden keine relevanten Dokumente identifiziert.

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 4-11) 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 4-11: 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 /Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine relevante Studie für Garadacimab identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA beschränkt sich auf Studien, die bereits durch die anderen Rechercheschritte identifiziert wurden und dient dazu, ggf. zusätzliche Daten/Auswertungen zu finden, die nicht in anderen öffentlich zugänglichen Quellen abgebildet sind.

Die Internetseite des G-BA wurde am 18.02.2025 mit folgenden Suchbegriffen durchsucht gesucht:

- „Garadacimab“: Keine Treffer
- „VANGUARD“: (3 Beschlüsse): Keiner der Treffer bezieht sich auf die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie VANGUARD

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

Stand der Informationen ist der 06.01.2025.

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 4-12: 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])
Relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (direkt vergleichende Studien)						
-	-	-	-	-	-	-
Ergänzend dargestellte RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT für einen indirekten Vergleich)						
VANGUARD	ja	ja	nein	ja [21]	ja [23-26]	ja [27]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
VANGUARD	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Indikation zur routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des HAE	Garadacimab (n = 39) Placebo (n = 25)	Screening-Phase bis zu 1 Monat Run-in-Periode bis zu 2 Monate Randomisierte Behandlungsdaue r: 6 Monate Nachbeobachtung s-Phase von bis zu 2 Monaten nach der Behandlungsphas e Studienende 29.09.2022 mit Studienbericht vom 10.11.2022	Deutschland, Kanada, Ungarn, Israel, Japan, Niederlande, USA 01/2021-09/2022	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von HAE-Attacken <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Primärer Endpunkt</u>: Anzahl von HAE-Attacken während der Behandlungsphase ○ Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern ○ Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag • Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase • Reduktion von HAE-Attacken während der Behandlungsphase • Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-VAS • AE-QoL • WPAI:GH (Frage 6) • SGART • IGART • Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)
<p>AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); IGART: Investigator’s Global Assessment of Response to Therapy; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGART: Subject’s Global Assessment of Response to Therapy; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health</p>						

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

Studie	Garadacimab	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
VANGUARD	200 mg Garadacimab alle 4 Wochen	Placebo alle 4 Wochen	Die Patienten müssen mindestens einen Monat der Run-in-Periode abgeschlossen haben und währenddessen mindestens 2 HAE-Attacken erlitten haben, um in die Behandlungsperiode eintreten zu können. Patienten, die im ersten Monat der Run-in-Periode keine HAE-Attacke erlitten haben, können bis zu einem weiteren Monat in der Run-in-Periode bleiben, in dem sie mindestens 2 Attacken erlitten haben müssen, um in die randomisierte Behandlungsphase zu wechseln.

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

Studie	Garadacimab (N = 39)	Placebo (N = 25)
Studie VANGUARD		
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	43,3 (17,45)	37,8 (12,80)
Median	43	38
Min; Max	12; 69	14; 62
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	24,0 (61,5)	14 (56,0)
Männlich	15,0 (38,0)	11 (44,0)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	4 (10,3)	2 (8,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	1 (4,0)
Kaukasisch	33 (84,6)	22 (88,0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (2,6)	0
Andere	1 (2,6)	0
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	1 (2,6)	2 (8,0)
Nicht-Hispanisch oder Lateinamerikanisch	37 (94,9)	23 (92)
Nicht berichtet	1 (2,6)	0

Studie	Garadacimab (N = 39)	Placebo (N = 25)
Anzahl der Patienten aus deutschen Zentren, n (%)		
Ja	7 (18,0)	8 (32,0)
Nein	32 (82,0)	17 (68,0)
BMI beim Screening (kg/m²)		
Mittelwert	27,85	28,37
Median	27,7	25,7
Min; Max	19,3; 52,7	18,7; 42,7
BMI: Body Mass Index; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)		

Tabelle 4-16: HAE Baseline Charakteristika (VANGUARD) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Garadacimab (N = 39)	Placebo (N = 25)
Studie VANGUARD		
HAE-Typ, n (%)		
Typ I	34 (87,2)	22 (88,0)
Typ II	5 (12,8)	3 (12,0)
Vorgeschichte einer laryngealen Attacke, n (%)		
Ja	21 (53,8)	17 (68,0)
Nein	18 (46,2)	8 (32,0)
Familiäre Vorgeschichte von HAE, n (%)		
Ja	34 (87,2)	23 (92,0)
Nein	5 (12,8)	2 (8,0)
Alter bei der ersten Diagnose, n (%)		
≤ 17 Jahre	18 (46,2)	12 (48,0)
≤ 40 Jahre	18 (46,2)	11 (44,0)
> 40 Jahre	3 (7,7)	2 (8,0)
Vorherige LTP in den letzten 3 Monaten vor der Screening-Phase, n (%)		
Ja	14 (35,9)	7 (28,0)
Nein	25 (64,1)	18 (72,0)
Rate der HAE-Attacken in den letzten 3 Monaten vor der Screening-Phase, n (%)		
n	38	25

Studie	Garadacimab (N = 39)	Placebo (N = 25)
Mittelwert	2,9	3,1
Median	1,8	2
Min; Max	1; 10	1; 10
LTP: Langzeitprophylaxe (long-term prophylaxis); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)		

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.

Studie VANGUARD

Bei der Studie VANGUARD handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Studie der Phase-III, in der 64 Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HAE eingeschlossen wurden. Anschließend wurden die Patienten im Verhältnis 3:2 zufällig einer Behandlung mit Garadacimab (39 Patienten) oder Placebo (25 Patienten) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (≤ 17 Jahre, > 17 Jahre) und, bei Erwachsenen, zusätzlich nach der HAE-Attackenrate, die während der Run-in-Periode beobachtet wurde (1 bis < 3 HAE-Attacken/Monat und ≥ 3 HAE-Attacken/Monat). Alle randomisierten Patienten erhielten entweder 200 mg Garadacimab oder ein identisch aussehendes Placebo alle 4 Wochen. Bei akuten HAE-Attacken konnten die Patienten zusätzlich auf Bedarfsmedikation zurückgreifen. Dazu gehörten plasmatischem oder rekombinantem C1-INH (Berinert, Cinryze[®], Ruconest[®]), Icatibant oder Ecallantid. Hierzu wurden im Studienprotokoll keine Vorgaben gemacht, weshalb die Behandlung vollständig dem deutschen Versorgungsstandard bei HAE entspricht.

Studiendesign

Die Studie VANGUARD unterteilt sich in eine Screening-Phase, eine Run-in-Periode, eine Behandlungsphase (6 Monate) und eine Nachbehandlungsphase (bis zu 2 Monate) (Abbildung 4-4). Um in die Behandlungsphase wechseln zu können mussten die Patienten während der – mindestens einen und höchstens 2 Monate dauernden – Run-in-Periode mindestens 2 HAE-Attacken erleiden. Zu Beginn der Behandlungsphase wurden die Patienten im Verhältnis 3:2

entweder dem aktiven Arm von Garadacimab oder dem Placebo-Arm zugeteilt. Stratifikationsfaktoren bei der Randomisierung waren das Alter (≤ 17 Jahre, > 17 Jahre) und bei Erwachsenen zusätzlich die während der Run-in-Periode beobachtete HAE-Attackenrate (1 bis < 3 HAE-Attacken/Monat und ≥ 3 HAE-Attacken/Monat). Nach Abschluss der Studie konnten die Patienten in eine Langzeitextensionsstudie (NCT04739059) eintreten.

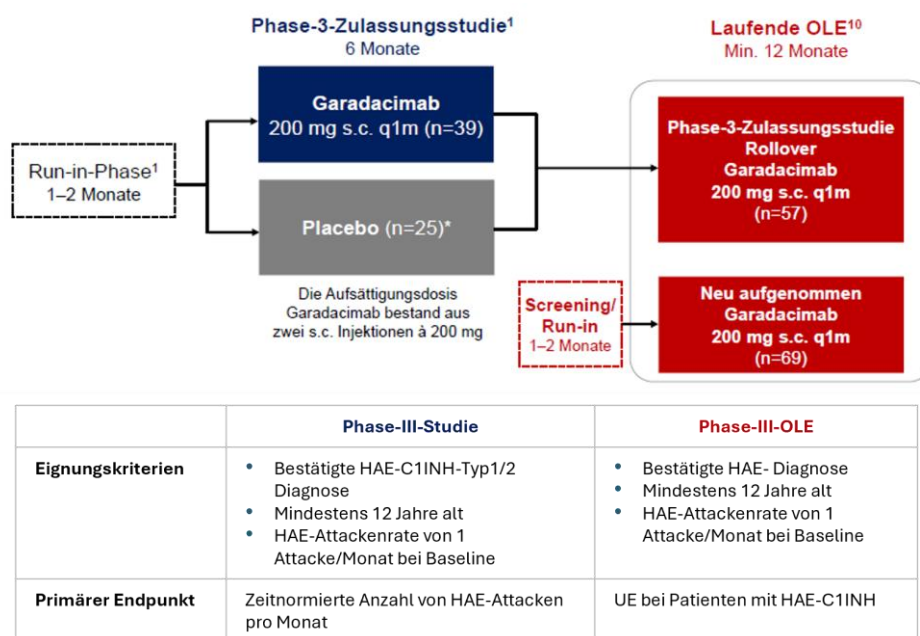


Abbildung 4-4: Übersicht des Studiendesigns der Studie VANGUARD. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); OLE: Open-label Phase-III-b Studie (CSL312_3002); q1M: einmal monatlich; SC: subkutan [21]. 1 Craig et al. [27]. 10 Reshef et al. [9].

Studienpopulation

In die VANGUARD-Studie wurden Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren mit diagnostiziertem HAE Typ I oder Typ II aufgenommen. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:2 entweder dem aktiven Garadacimab-Arm oder dem Placebo-Arm zugeteilt. Die Baseline Charakteristika waren gut ausgeglichen, so dass es keine relevante Heterogenität zwischen den Behandlungsarmen gab (Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16). Dies beinhaltete eine ausgewogene mittlere Anzahl von HAE-Attacken in den letzten 3 Monaten vor der Screening-Phase (1,1 HAE-Attacken im Placebo-Arm und 1,6 HAE-Attacken im Garadacimab-Arm) und einen angemessenen Anteil von Patienten mit vorheriger LTP in beiden Behandlungsphasen (28,0 % im Placebo-Arm und 35,9 % im Garadacimab-Arm). Insgesamt waren 6 Patienten unter 18 Jahren, davon 4 im Garadacimab-Arm und 2 im Placebo-Arm.

Studienbehandlung

Die erste Dosis von Garadacimab oder Placebo bestand aus einer subkutanen Initialdosis in zwei getrennten Injektionen – im Falle von Garadacimab jeweils 200 mg, insgesamt also 400 mg Garadacimab. Nach einer Schulung zur Verabreichung der Injektion wurden die ersten

drei Verabreichungen von den Patienten oder dem Pflegepersonal unter Aufsicht des Prüfpersonals während der Besuche im Studienzentrum verabreicht. Die nachfolgenden Dosen konnten vom Patienten mit (falls als notwendig erachtet) oder ohne Aufsicht des Prüfpersonals verabreicht werden.

Die Bedarfstherapie zur Behandlung akuter HAE-Attacken war in beiden Studienarmen nach Einschätzung des Patienten möglich. Zugelassen war die Behandlung mit plasmatischem oder rekombinantem C1-INH (Berinert, Cinryze[®], Ruconest[®]), Icatibant oder Ecallantid.

Endpunkte

Im Rahmen der Studie VANGUARD wurden verschiedene Morbiditäts-Endpunkte erhoben. Dazu gehörten unterschiedliche Operationalisierungen der HAE-Attacken und die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustands über EQ-5D-5L VAS. Außerdem wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe der Fragebögen AE-QoL, WPAI:GH, IGART und SGART sowie unerwünschte Ereignisse erhoben.

Analysepopulation

Die im folgenden verwendete Analysepopulation entspricht der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten eines Behandlungsarms umfasst.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie VANGUARD auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde u. a. in Studienzentren in Deutschland (ca. 21 % der randomisierten Patienten) und anderen westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) durchgeführt. Die Mehrheit der in die Studie eingeschlossenen Patienten war kaukasischer Abstammung. (ca. 85 %). Die Behandlung der HAE folgt in diesen Ländern einem vergleichbaren Standard und richtet sich nach den Vorgaben der internationalen Leitlinie [6]. Zur Behandlung akuter HAE-Attacken standen in der Studie dieselben Wirkstoffe zur Verfügung, die auch im klinischen Alltag in Deutschland eingesetzt werden. Die Ergebnisse der Studie VANGUARD sind daher vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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
			Patient	Behandelnde Personen			
VANGUARD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung,

Bei der Studie VANGUARD handelt es sich um eine 2-armige, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische, globale Phase-III-Studie. Patienten bzw. Prüfpersonal waren verblindet. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

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 ¹	Morbidität-HAE-Attacken ²	Morbidität – Gesundheitszustand EQ-5D-VAS	Morbidität – SGART und IGART	Gesundheitsbezogene Lebensqualität-AE-QoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität-WPAI:GH	Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse ³
VAN-GUARD	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja

¹ Nicht dargestellt, da während der Studie keine Todesfälle dokumentiert wurden.

² Dazu gehören die Operationalisierungen: Anzahl der HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken, Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken

³ Dargestellt als jegliche UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE – Gesamtraten und häufige UE nach SOC und PT

AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L Vas: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); IGART: Investigator's Global Assessment of Response to Therapy; PT: Preferred Term; SGART: Subject's Global Assessment of Response to Therapy; SOC: System Organ Class

4.3.1.3.1 Endpunkte aus 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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
VANGUARD	Todesfälle sind Teil der Dokumentation der Sicherheit in der Studie und werden – sofern relevant – dort berichtet.

In der VANGUARD-Studie wurden keine Todesfälle beobachtet. Daher erfolgt auch keine post-hoc-Auswertung des Gesamtüberlebens als eigener Endpunkt. Entsprechend bleibt der weitere Abschnitt leer.

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.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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.

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.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Anzahl von HAE-Attacken – RCT

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

Studie	Operationalisierung
VANGUARD	<p>Der Endpunkt Anzahl der HAE-Attacken wurde in der VANGUARD-Studie wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von HAE-Attacken während der Behandlungsphase • Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern • Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1 <p><u>Erfassung der HAE-Attacken während der Behandlungsphase</u></p> <p>In der Behandlungsphase wird von Tag 1 (erste Verabreichung der Studienmedikation) bis (einschließlich) Tag 182 für jeden Patienten die Anzahl der HAE-Attacken berichtet. Im Rahmen der Studie VANGUARD wurden HAE-Attacken anhand definierter Kriterien erfasst. Eine detaillierte Beschreibung findet sich in Tabelle 4-7. Eine HAE-Attacke muss mit mindestens einem oder einer Kombination aus mehreren Symptomen und Lokalisationsorten einhergehen. Die Symptome treten normalerweise innerhalb von 24 Stunden entweder gleichzeitig oder nacheinander auf. Die HAE-Attacken werden vom Patienten in einem eDiary dokumentiert, wobei Informationen über Zeitpunkt und Dauer der HAE-Attacken, die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die HAE-Symptome und die Lokalisation der HAE-Symptomatik(en) erfasst wurden. Diese Angaben werden vom Prüfarzt oder einer beauftragten Person bestätigt und im eCRF erfasst. Der Prüfarzt wird alle verfügbaren medizinischen Informationen berücksichtigen und möglicherweise klärende Fragen stellen, um die Bestätigung von HAE-Attacken zu unterstützen.</p> <p>Die zeitnormierte Anzahl der HAE-Attacken während der Behandlungsphase pro Monat wird pro Patienten wie folgt berechnet:</p> $\frac{\text{Anzahl der HAE – Attacken}}{\text{Beobachtungsdauer des Patienten in Tagen}} \times 30,4375$ <p><u>Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern</u></p> <p>Für den Endpunkt HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine On-Demand-Medikament erforderten, wurde die Anzahl der berichteten HAE-Attacken bestimmt, die eine Behandlung einer akuten HAE-Attacke mit zugelassenen Arzneimitteln erforderlich machten. Dazu gehörten plasmatischem oder rekombinantes C1-INH (Berinert, Cinryze®, Ruconest®), Icatibant oder Ecallantid (das von keinem Patienten in der Studie verwendet wurde). Eine HAE-Attacke, die die Behandlung mit einem On-Demand-Medikament erfordert, ist definiert als eine HAE-Attacke, bei der das Datum der Verabreichung eines On-Demand-Medikamentes zwischen dem Beginn (einschließlich) und dem Enddatum (einschließlich) einer HAE-Attacke liegt.</p> <p>Die zeitnormierte Anzahl der HAE-Attacken pro Monat, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern wird pro Patient wie folgt berechnet:</p>

$100 \times \left(1 - \frac{\text{Anzahl der HAE – Attacken, die eine on – demand – Medikament erfordern}}{\text{Beobachtungsdauer des Patienten in Tagen}}\right) \times 30,4375$
<p><u>Erfassung der Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1</u> Die Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Studientag 1 und während des Behandlungszeitraums wurde zwischen Garadacimab und Placebo verglichen. Patienten, die keine HAE-Attacke erlitten, wurden am Behandlungstag 182 oder am Ende der Studie (je nachdem, was früher eintrat) zensiert.</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u> Die HAE-Attackenrate wird als Attacken pro Monat angegeben. Die Auswertung der Anzahl der HAE-Attacken erfolgt auf Grundlage der ITT-Population unter Angabe der Rate Ratio. Für die monatliche HAE-Attackenrate von Placebo und Garadacimab wird eine Poisson-Verteilung angenommen und mittels eines Poisson-Modells stratifiziert nach der beobachteten HAE-Attackenrate während der Run-in-Periode (1 bis < 3 HAE-Attacken/Monat und ≥ 3 HAE-Attacken/Monat) berechnet. Die Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Studientag 1 und während des Behandlungszeitraums wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Berechnung des Hazard Ratios und weitere dazugehörige Berechnungen wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als festem Effekt durchgeführt.</p>
<p>eCRF: elektronisches Fallberichtsformular (electronic case report form); HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: intention-to-treat</p>

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anzahl der HAE-Attacken aus der Studie VANGUARD – ITT-Population

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die von den Patienten beobachteten HAE-Attacken mussten von einem Prüfarzt bestätigt werden, um eine objektive Bewertung zu ermöglichen. Darüber hinaus wurden das medizinische Personal und die Patienten geschult, HAE-Attacken einheitlich berichten. Gleiches gilt für die Beurteilung, ob eine HAE-Attacke akut behandlungsbedürftig ist. Dies führt zu einer validen, objektiven und standardisierten Bewertung und Dokumentation der HAE-Attacken. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial ist daher für diesen Endpunkt und alle Operationalisierungen als niedrig einzuschätzen.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse der Anzahl von HAE-Attacken aus der Studie VANGUARD – ITT-Population

Studie	VANGUARD	
	Garadacimab	Placebo
Monatliche HAE-Attacken während der Behandlungsphase		
N	39	25
n (%)	39 (100)	25 (100)
MW (SD)	0,27 (0,683)	2,01 (1,313)
Median	0	1,37
Min, Max	0; 3,8	0,2; 4,4
Gesamtzahl der HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums	63	266
Monatliche HAE-Attackenrate¹ [95 %-KI]	0,223 [0,107; 0,464]	2,069 [1,496; 2,861]
Rate Ratio (Garadacimab vs. Placebo)² [95 %-KI] p-Wert	0,108 [0,048; 0,242] < 0,001	
¹ Adjustierte monatliche HAE-Attackenrate aus dem Poisson-Modell (LS-Mean) ² Generalisiertes Lineares Modell mit Annahme einer Poisson-Verteilung der beobachteten Attacken HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt, n (%): Anzahl der während des Behandlungszeitraums beobachteten Patienten; SD: Standardabweichung		

Während der Behandlungsphase traten im Placebo-Arm durchschnittlich 2,01 HAE-Attacken und im Garadacimab-Arm ca. 0,27 HAE-Attacken im Monat auf (LS-Mean [95 %-KI]: Placebo: 2,069 [1,496; 2,861]; Garadacimab: 0,223 [0,107; 0,464]). Die Behandlung mit Garadacimab führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken im Vergleich zu Placebo (Rate ratio [95 %-KI]: 0,108 [0,048; 0,242] $p < 0,001$). Die monatliche Anzahl an HAE-Attacken liegt in der Garadacimab Gruppe um fast 90 % niedriger als im Placebo-Arm. Damit ist die Wahrscheinlichkeit, eine HAE-Attacke zu erleiden, deutlich und signifikant ($p < 0,001$) reduziert. Im Placebo-Arm wurden 266 HAE-Attacken berichtet, während bei den mit Garadacimab behandelten Patienten nur 63 HAE-Attacken über den gesamten Behandlungszeitraum auftraten. Dieser dramatische Vorteil von Garadacimab im primären Endpunkt zeigt sich auch im präspezifizierten zweiseitigen Wilcoxon-Test der Studie VANGUARD [21].

Tabelle 4-23: Ergebnisse der Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern aus der Studie VANGUARD – ITT-Population

Studie	VANGUARD	
	Garadacimab	Placebo
Monatliche HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern		
N	39	25
n (%)	39 (100)	25 (100)
MW (SD)	0,23 (0,663)	1,83 (1,392)
Median	0	1,34
Min, Max	0; 3,8	0; 4,4
Monatliche HAE-Attackenrate ¹ [95 %-KI]	0,165 [0,069; 0,394]	1,867 [1,317; 2,646]
Rate Ratio (Garadacimab vs. Placebo) ² [95 %-KI]	0,088 [0,035; 0,224] < 0,001	
¹ Adjustierte monatliche HAE-Attackenrate aus dem Poisson-Modell (LS-Mean)		
² Generalisiertes Lineares Modell mit Annahme einer Poisson-Verteilung der beobachteten Attacken		
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt, n (%): Anzahl der während des Behandlungszeitraums beobachteten Patienten; SD: Standardabweichung		

Während der Behandlungsphase traten im Placebo-Arm durchschnittlich 1,83 HAE-Attacken und im Garadacimab-Arm nur 0,23 HAE-Attacken pro Monat auf, die ein On-Demand-Medikament erforderten (LS-Mean [95 %-KI]: Placebo: 1,867 [1,317; 2,646]; Garadacimab: 0,165 [0,069; 0,394]). Die Wahrscheinlichkeit, eine HAE-Attacke zu erleiden, die eine On-Demand-Medikation erfordert, wird durch die Behandlung mit Garadacimab somit deutlich und signifikant reduziert (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,088 [0,035; 0,224], p-Wert: 0,001).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1 aus der Studie VANGUARD – ITT-Population

Studie	VANGUARD	
	Garadacimab	Placebo
Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1		
N	39	25
n (%)	39 (100)	25 (100)
Median (Tage)	72	11
Min, Max (Tage)	4; 145	1; 123

Studie	VANGUARD	
	Garadacimab	Placebo
HR (Garadacimab vs. Placebo)¹ [95 %-KI] p-Wert	0,11 [0,054; 0,224] < 0,001	
¹ Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox Modell HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N = Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl der während des Behandlungszeitraums beobachteten Patienten; SD: Standardabweichung		

Eine Behandlung mit Garadacimab verlängert signifikant die Zeit bis zur ersten HAE-Attacke im Vergleich zu Placebo (HR [95 %-KI]: [0,11 [0,054; 0,224] p-Wert: 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten HAE-Attacke von Beginn der Behandlungsphase betrug 72 Tage bei einer Behandlung mit Garadacimab. Im Vergleich dazu betrug die mediane Zeit bis zur ersten HAE-Attacke im Placebo-Arm 11 Tage.

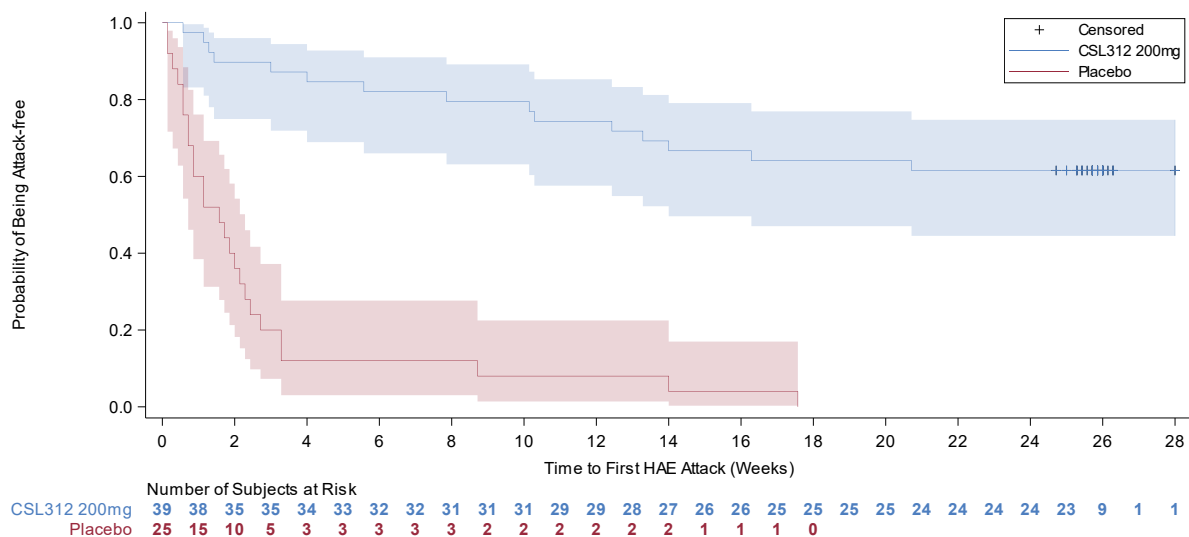


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1 aus der Studie VANGUARD (ITT-Population).

Cox-Modell stratifiziert nach: stratifiziert nach Alter (≤ 17 Jahre, > 17 Jahre) und, bei Erwachsenen, die HAE-Attackenrate die während des Run-in-Zeitraums beobachtet wurde (1 bis < 3 HAE-Attacken/Monat) und ≥ 3 HAE-Attacken/Monat). (CSL312= Garadacimab)

Zusammenfassend zeigt sich in der Studie VANGUARD für den Endpunkt Anzahl der HAE-Attacken ein signifikanter Vorteil von Garadacimab. Patienten, die mit Garadacimab behandelt wurden, zeigen eine statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer HAE-Attacke, sowie für das Auftreten von Attacken, die eine zusätzliche Behandlung mit On-

Demand-Medikation erforderten. Zusätzlich ist die Zeit bis zur ersten HAE-Attacke signifikant verlängert. Diese Effekte von Garadacimab sind auch in Abbildung 4-6 deutlich zu erkennen.

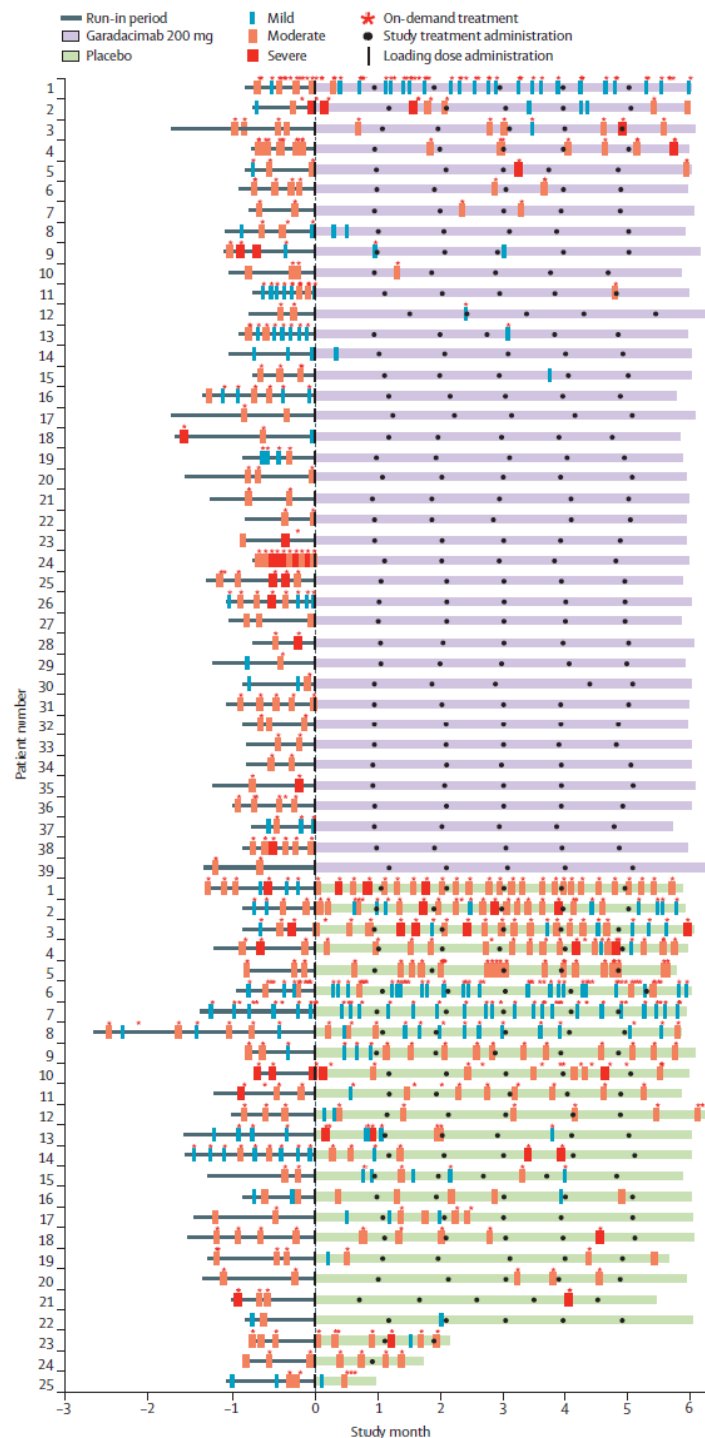


Abbildung 4-6: HAE-Attacken pro Patient während der Run-in-Periode und des Behandlungszeitraums. Dargestellt sind die Anzahl und der Schweregrad der HAE-Attacken bei Patienten im Placebo- und Garadacimab-Arm, sowie die Einnahme einer On-Demand Therapie [27].

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.

Metaanalysen

Es liegt mit der Studie VANGUARD nur eine relevante Studie vor. Eine Metaanalyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.2.2 Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken – RCT

Tabelle 4-25: Operationalisierung der Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken

Studie	Operationalisierung
VANGUARD	<p>Der Endpunkt Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken wurde in der VANGUARD-Studie wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um mindestens 50 % • Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um mindestens 70 % • Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um mindestens 90 % • Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um 100 % (Attackenfreiheit) <p>Die Operationalisierung der HAE-Attacken wurde bereits in Tabelle 4-20 ausführlich beschrieben. Im Folgenden wird zusätzlich die Berechnung der Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken beschrieben.</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Responder und Non-Responder wurden mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Ein Patient wurde als Responder eingestuft, wenn die prozentuale Reduktion der zeitnormierten HAE-Attacken jeweils über dem entsprechenden Wert von $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ oder 100% lag. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder gewertet. Die Auswertung erfolgt unter Angabe der Effektschätzer OR, RR und RD.</p>
HAE: hereditäres Angioödem; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio	

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken aus der Studie VANGUARD – ITT-Population

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet und das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Die von den Patienten beobachteten HAE-Attacken mussten von einem Prüfarzt bestätigt werden, um eine objektive Bewertung zu ermöglichen. Darüber hinaus wurden sowohl das medizinische Personal als auch die Patienten in der Berichterstattung geschult. Dies führt zu einer validen, objektiven und standardisierten Bewertung und Dokumentation der Reduktion von HAE-Attacken. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt und alle Operationalisierungen ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse der Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode aus der Studie VANGUARD – ITT-Population

Endpunkt	N	Patienten mit imputierten Werten (%)	Responder n (%)	Behandlungseffekt		
				OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um mindestens 50 %						
Garadacimab	39	0	37 (94,9)	39,31 [7,531; 205,208]	2,96 [1,667; 5,274]	0,63 [0,433; 0,824]
Placebo	25	0	8 (32,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um mindestens 70 %						
Garadacimab	39	0	36 (92,3)	63,00 [12,838; 309,168]	5,77 [2,339; 14,229]	0,76 [0,597; 0,929]
Placebo	25	0	4 (16,0)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Endpunkt	N	Patienten mit imputierten Werten (%)	Responder n (%)	Behandlungseffekt		
				OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um mindestens 90 %						
Garadacimab	39	0	29 (74,4)	33,35 [6,641; 167,479]	9,29 [2,429; 35,570]	0,66 [0,49; 0,837]
Placebo	25	0	2 (8)	< 0,001	0,001	< 0,001
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um 100 % (Attackenfreiheit)						
Garadacimab	39	0	24 (61,5)	80,64 [4,57; 1422,092]	31,85 [2,024; 501,252]	0,62 [0,463; 0,768]
Placebo	25	0	0	< 0,001	0,014	< 0,001
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl der Responder; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio						

Die Behandlung mit Garadacimab führte zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken. Eine Reduktion um mindestens 50 % wurde bei 37 Patienten im Garadacimab-Arm und bei 8 Patienten im Placebo-Arm erreicht (RR [95 %-KI]: 2,96 [1,667; 5,274], p-Wert: 0,001; OR und RD zeigen ebenfalls signifikante Vorteile für Garadacimab). Eine Reduktion um 70 % wurde bei 36 Patienten unter der Behandlung mit Garadacimab und 4 Patienten unter Placebo erreicht (RR [95 %-KI]: 5,77 [2,339; 14,229], p-Wert: 0,001). Noch größer war der Unterschied bei der Reduktion um 90 %, die 29 Patienten im Garadacimab-Arm und nur 2 Patienten im Placebo-Arm erreichten (RR [95 %-KI]: 9,29 [2,429; 35,570], p-Wert: 0,001; OR und RD zeigen ebenfalls signifikante Vorteile für Garadacimab). Dies gilt auch für das Erreichen einer Attackenfreiheit, die bei 24 Patienten im Garadacimab-Arm und bei keinem Patienten im Placebo-Arm erreicht wurde (RR [95 %-KI]: 31,85 [2,024; 501,252], p-Wert: 0,014; OR und RD zeigen ebenfalls signifikante Vorteile für Garadacimab). Bei einer Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken von 90 % und 100 % zeigt Garadacimab im Vergleich zu Placebo damit Effekte, die als dramatische Verbesserung gewertet werden können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Garadacimab einen deutlichen und signifikanten Effekt hat und die Anzahl der HAE-Attacken reduziert.

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.

Metaanalysen

Es liegt mit der Studie VANGUARD nur eine relevante Studie vor. Eine Metaanalyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.2.3 Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken – RCT

Tabelle 4-28: Operationalisierung der Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken

Studie	Operationalisierung
VANGUARD	<p>Der Endpunkt Anzahl der HAE-Attacken wurde in der VANGUARD-Studie wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase Anzahl von schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase <p><u>Erfassung von moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase</u> Die Erhebung der monatlichen Anzahl moderaten bis schwerem HAE-Attacken erfolgt analog zu Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 unter Berücksichtigung aller vom Patienten als moderat oder schwer klassifizierten HAE-Attacken.</p> <p>Der Schweregrad einer HAE-Attacke wird dabei in mild, moderat und schwer eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mild: Die HAE-Attacke hat wenig bis gar keine Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten und erfordert keinen Einsatz von On-Demand-Medikamenten. Andere Begleitmedikamente (z. B. Analgetika) können zur Behandlung der Symptome der HAE-Attacke eingesetzt werden. Moderat: Die HAE-Attacke führt dazu, dass die täglichen Aktivitäten erschwert sind, und ggf. ist Hilfe bei der Verrichtung alltäglicher Tätigkeiten erforderlich. Der Einsatz von On-Demand-Medikamenten zur Behandlung der HAE-Attacke ist wahrscheinlich. Schwer: Die HAE-Attacke verursacht eine deutliche Einschränkung der täglichen Aktivitäten. Medizinische Hilfe kann erforderlich sein, einschließlich eines Besuchs in der Notaufnahme und Einsatz von On-Demand-Medikamenten. <p>Die zeitnormierte Anzahl der moderaten und schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase pro Monat wird pro Patienten wie folgt berechnet:</p> $\frac{\text{Anzahl der moderaten und schweren HAE – Attacken}}{\text{Beobachtungsdauer des Patienten in Tagen}} \times 30,4375$ <p><u>Statistische Auswertung:</u> Die HAE-Attackenrate wird als Attacken pro Monat angegeben. Die Auswertung der Anzahl der HAE-Attacken erfolgt auf Grundlage der ITT-Population. Die Erhebung der Anzahl von HAE-Attacken erfolgt unter Angabe der Rate Ratio. Für die monatliche HAE-Attackenrate von Placebo und Garadacimab wird eine Poisson-Verteilung angenommen und mittels eines Poisson-Modells stratifiziert nach der beobachteten HAE-Attackenrate während der Run-in-Periode (1 bis < 3 HAE-Attacken/Monat und ≥ 3 HAE-Attacken/Monat) berechnet.</p>
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: intention-to-treat	

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Anzahl der moderaten und schweren HAE-Attacken aus der Studie VANGUARD – ITT-Population

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet und das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Die von den Patienten beobachteten HAE-Attacken mussten von einem Prüfarzt bestätigt werden, um eine objektive Bewertung zu ermöglichen. Darüber hinaus wurden sowohl das medizinische Personal als auch die Patienten in der Berichterstattung geschult. Gleiches gilt für die Beurteilung, ob es sich um eine moderate oder schwere HAE-Attacke handelt. Dies führt zu einer einheitlichen und validen Bewertung der HAE-Attacken und ihres Schweregrades. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt und alle Operationalisierungen ist somit als niedrig anzusehen.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken aus der Studie VANGUARD – ITT-Population

Studie	VANGUARD	
	Garadacimab	Placebo
Monatliche moderate und schwere HAE-Attacken während der Behandlungsphase		
N	39	25
n (%)	39 (100)	25 (100)
MW (SD)	0,13 (0,296)	1,35 (1,166)
Median	0	0.83
Min, Max	0; 1,2	0; 4,4
Gesamtzahl der HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums	29	173
Monatliche HAE-Attackenrate¹ [95 %-KI]	0,089 [0,036; 0,221]	1,401 [1,018; 1,929]

Studie	VANGUARD	
	Garadacimab	Placebo
Rate Ratio (Garadacimab vs. Placebo) ² [95 %-KI] p-Wert	0,064 [0,0238; 0,1701] < 0,001	
Monatliche schwere HAE-Attacken während der Behandlungsphase		
N	39	25
n (%)	39 (100)	25 (100)
MW (SD)	0,03 (0;072)	0,15 (0,214)
Median	0,01	0,04
Min, Max	0; 0	0; 0,33
Monatliche HAE-Attackenrate¹ [95 %-KI]	0,024 [0,0092; 0,0617]	0,152 [0,0918; 0,2502]
Gesamtzahl der HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums	6	21
Rate Ratio (Garadacimab vs. Placebo) ² [95 %-KI] p-Wert	0,157 [0,0545; 0,4549] < 0,001	
¹ Adjustierte monatliche HAE-Attackenrate aus dem Poisson-Modell (LS-Mean) ² Generalisiertes Lineares Modell mit Annahme einer Poisson-Verteilung der beobachteten Attacken HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt, n (%): Anzahl der während des Behandlungszeitraums beobachteten Patienten; SD: Standardabweichung HAE: hereditäres Angioödem		

Während der Behandlungsphase traten im Placebo-Arm durchschnittlich 1,35 mittelschwere und schwere HAE-Attacken im Monat auf, während im Garadacimab-Arm nur 0,13 mittelschwere und schwere HAE-Attacken im Monat beobachtet wurden (LS-Mean [95 %-KI]: Placebo: 1,401 [1,018; 1,929], Garadacimab: 0,089 [0,036; 0,221]). Die Behandlung mit Garadacimab führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion der moderaten und schweren Anzahl von HAE-Attacken im Vergleich zu Placebo (Rate ratio [95 %-KI]: 0,064 [0,0238; 0,1701], p-Wert < 0,001). Im Garadacimab-Arm traten insgesamt 29 mittelschwere und schwere HAE-Attacken auf, im Placebo-Arm waren es mit 173 Attacken mehr als fünfmal so viele. Die monatliche Anzahl an HAE-Attacken liegt im Garadacimab-Arm um fast 99 % niedriger als im Placebo-Arm. Damit ist die Wahrscheinlichkeit, eine moderate und schwere HAE-Attacke zu erleiden, deutlich und signifikant (p < 0,001) erniedrigt.

Dieser signifikante Vorteil von Garadacimab zeigt sich auch in dem Vergleich der schweren HAE-Attacken (Rate ratio [95 %-KI]: 0,157 [0,0545; 0,4549], p-Wert < 0,001). Während der Behandlungsphase traten im Garadacimab-Arm 6 schwere HAE-Attacken auf, während im Placebo-Arm mit 21 mehr als dreimal so viele schwere HAE-Attacken berichtet wurden. Die Wahrscheinlichkeit für eine schwere HAE-Attacke kann somit durch Garadacimab um etwa 84 % reduziert werden.

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.

Metaanalysen

Es liegt mit der Studie VANGUARD nur eine relevante Studie vor. Eine Metaanalyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.2.4 Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – RCT

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
VANGUARD	<p>In der VANGUARD-Studie wurde die EQ-5D-5L VAS verwendet, um den Gesundheitszustand der Patienten abzubilden, indem die Patienten Fragen zu ihrem Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) beantworteten. Der Fragebogen wurde am Tag der Randomisierung (Baseline), während der Behandlungsphase an Tag 1, an Tag 91 und am Ende der Behandlungsphase an Tag 182 erhoben.</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Für die Auswertung werden die Anzahl und der Anteil der Patienten dargestellt, die eine Reduktion von mindestens 15 Punkten im EQ-5D-5L VAS erreichen.</p> <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Responder und Non-Responder wurden mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder gewertet. Die Auswertung erfolgt auf Basis der ITT-Population und unter Angabe der Effektschätzer OR, RR und RD.</p> <p>Die ergänzende Analyse der Veränderung über die Zeit erfolgt mittels MMRM auf Grundlage der ITT-Population. Die statistische Berechnung der Veränderung im Vergleich zur Baseline erfolgte mittels MMRM. Für das allgemeine Modell wurden der VAS-Wert zu Baseline, die Behandlungsgruppe, die Visite und eine Interaktionsvariable zwischen Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte definiert. Die Auswertung der MMRM erfolgt unter Angabe der LSMD und Hedges' g.</p>
<p>EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HAE: hereditäres Angioödem; ITT: intention-to-treat; LSMD: Least squares mean difference; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio</p>	

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand EQ-5D-5L VAS aus der Studie VANGUARD – ITT-Population

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die im Dossier dargestellten Responderanalysen basieren auf einer MID von 15 % der Skalenspannbreite der jeweiligen Scores und entsprechen damit den Vorgaben der Modulvorlage. Die Rücklaufquote lag in beiden Studienarmen und zu allen Zeitpunkten bei durchschnittlich 90 %, was eine ausreichende Aussagesicherheit der Ergebnisse gewährleistet. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Verbesserung des EQ-5D-5L VAS am Tag 182 zur Baseline um mindestens 15 Punkte (Responderanalyse) aus der Studie VANGUARD mit dem zu bewertenden Arzneimittel– ITT-Population

Endpunkt	N	Patienten mit imputierten Werten (%)	Responder n (%)	Behandlungseffekt		
				OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Garadacimab	39	3 (7,7)	8 (20,5)	13,76 [0,758; 250,001]	11,05 [0,666; 183,375]	0,21 [0,078; 0,332]
Placebo	25	3 (12)	0	0,076	0,094	0,002

EQ-5D-5L Vas: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl der Responder; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio

Es zeigt sich ein deutlicher Unterschied im Vergleich zur Baseline bei einer MID von 15 Punkten zugunsten von Garadacimab. Im Vergleich des RD zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Garadacimab gegenüber Placebo.

Tabelle 4-34: Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus der Studie VANGUARD – ITT-Population – MMRM-Analyse

VANGUARD		
	Garadacimab	Placebo
N	39	25
EQ-5D-5L VAS		
LS-Mean (SD) ¹	6,12 [1,31]	-6,94 [1,67]
LSMD ¹ [95-%-KI] p-Wert	14,99 [9,80; 20,18] < 0,001	
Hedges' g [95-%-KI]	1,53 [0,93; 2,13]	
¹ Basierend auf einem MMRM-Model mit der Baseline, die Behandlungsgruppe, die Visite und eine Interaktionsvariable zwischen Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte definiert. KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; SD: Standardabweichung		

Die Behandlung mit Garadacimab führte zu einer signifikanten Verbesserung des Gesundheitszustandes, ermittelt über den EQ-5D-5L VAS (LS-Mean [95 %-KI]: 14,99 [9,80; 20,18], p-Wert: <0,001).

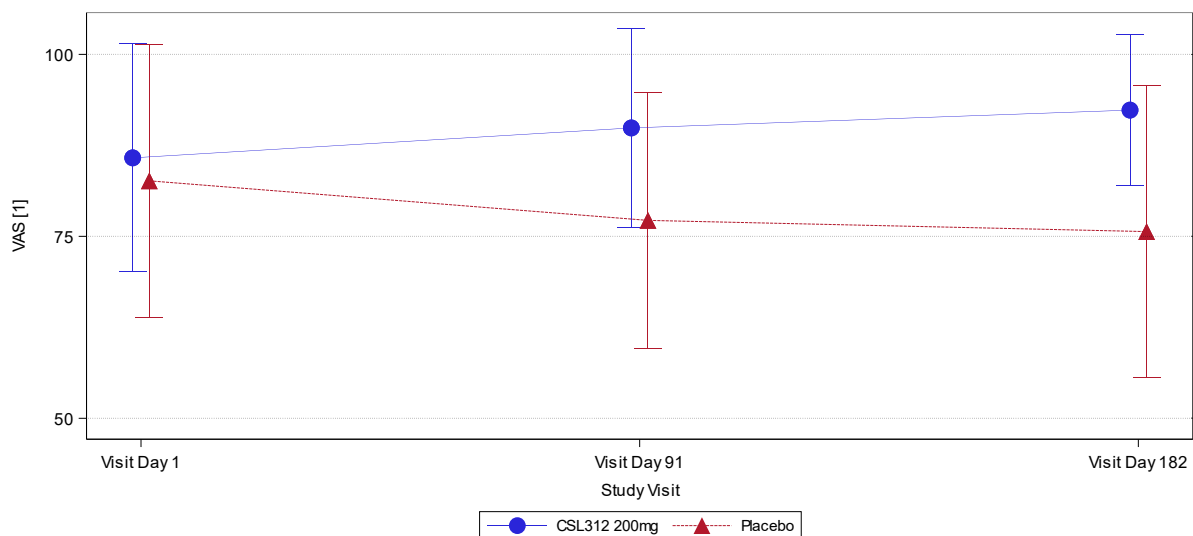


Abbildung 4-7: MMRM-Plot des EQ-5D-5L VAS zu den Erhebungszeitpunkten (ITT-Population)

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.

Metaanalysen

Es liegt mit der Studie VANGUARD nur eine relevante Studie vor. Eine Metaanalyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.2.5 SGART und IGART – RCT

Tabelle 4-35: Operationalisierung der Endpunkte SGART und IGART

Studie	Operationalisierung
VANGUARD	<p>Der SGART und der IGART sind Instrumente zur Bewertung des allgemeinen Ansprechens auf die Behandlung mit dem Prüfpräparat anhand der folgenden fünfstufigen Skala: (0) keine – schlechtes oder gar kein Ansprechen, nicht akzeptabel; (1) schlecht – sehr schwaches Ansprechen, nicht akzeptabel; (2) mittel – leichtes Ansprechen, akzeptabel, könnte aber besser sein; (3) gut – gutes Ansprechen, akzeptabel; (4) ausgezeichnet – ausgezeichnetes Ansprechen, so gut wie möglich. Der SGART wird von den Patienten selbst bewertet, während der IGART vom Prüfarzt erhoben wird. Beide Instrumente wurde im Rahmen der Visiten zu Behandlungstag 91 und 182 (jeweils \pm 4 Tage) erhoben. Bewertet wurde das Ansprechen auf Garadacimab bzw. Placebo zur Prophylaxe von HAE-Attacken.</p> <p><u>Statistische Auswertung</u></p> <p>Für die Auswertung wird eine Responderanalyse durchgeführt, wobei als Responder das Ergebnis der Skala gleich 4, d.h. "ausgezeichnet – ausgezeichnetes Ansprechen, so gut wie möglich" gewertet wird. Als Non-Responder werden die Werte von 0 bis 3 gewertet. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Responder und Non-Responder wurden mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder gewertet. Die Auswertung erfolgt unter Angabe der Effektschätzer OR, RR und RD.</p>
<p>IGART: Investigator's Global Assessment of Response to Therapy; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio; SGART: Subject's Global Assessment of Response to Therapy</p>	

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für der Endpunkte SGART und IGART aus der Studie VANGUARD – ITT-Population

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquote lag bei allen Studienarmen und zu allen Zeitpunkten bei durchschnittlich 90 %, was eine ausreichende Aussagesicherheit der Ergebnisse gewährleistet. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Aufgrund der Einschätzung durch den Prüfarzt ist der IGART nicht direkt patientenrelevant. Allerdings liefert er eine wichtige, klinische und objektive Bewertung des Behandlungserfolgs und komplementiert damit die Einschätzung durch den Patienten selbst (SGART).

Stellen Sie die Ergebnisse für der Endpunkte SGART und IGART für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Responderanalyse des SGART und des IGART aus der Studie VANGUARD mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Endpunkt	N	Patienten mit imputierten Werten (%)	Patienten mit Response n (%)	Behandlungseffekt		
				OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
SGART						
Garadacimab	38	0	25 (65,8)	13,46 [3,377; 53,667] < 0,001	5,26 [1,782; 15,546] 0,003	0,53 [0,332; 0,734] < 0,001
Placebo	24	0	3 (12,5)			
IGART						
Garadacimab	39	0	31 (79,5)			

Endpunkt	N	Patienten mit imputierten Werten (%)	Patienten mit Response n (%)	Behandlungseffekt		
				OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Placebo	23	0	2 (8,7)	40,69 [7,849; 210,913] < 0,001	9,14 [2,408; 34,696] 0,001	0,71 [0,537; 0,879] < 0,001

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl der Responder; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio

Die Erhebung des SGART in den VANGUARD-Studie zeigt einen signifikanten Vorteil von Garadacimab in der Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich des allgemeinen Ansprechens auf die Behandlung (RR [95 %-KI]: 5,26 [1,782; 15,546], p-Wert: 0,003; OR und RD zeigen ebenfalls signifikante Vorteile für Garadacimab). Dieser signifikante Vorteil von Garadacimab wird auch durch die Ergebnisse im IGART, der von den Prüfarzten erhoben wurde, bestätigt (RR [95 %-KI]: 9,14 [2,408; 34,696], p-Wert: 0,001; OR und RD zeigen ebenfalls signifikante Vorteile für Garadacimab).

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.

Metaanalysen

Es liegt mit der Studie VANGUARD nur eine relevante Studie vor. Eine Metaanalyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 AE-QoL – RCT

Tabelle 4-38: Operationalisierung des AE-QoL

Studie	Operationalisierung
VANGUARD	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der VANGUARD-Studie mit dem AE-QoL-Instrument erhoben. Der AE-QoL besteht aus 17 Fragen zu 4 Domänen (Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung) und erfasst sowohl die allgemeine Lebensqualität als auch die Beeinträchtigung des Patienten durch spezifische HAE-Symptome. Im Rahmen der Studie VANGUARD wurde der AE-QoL im Rahmen der Visiten zu Tag 1, 31, 61, 91, 121, 151 und Tag 182 (jeweils \pm 4 Tage) erhoben und ermöglicht damit Aussagen über den Behandlungserfolg im Studienverlauf. Die Bewertung der Lebensqualität erfolgt als prozentualer Mittelwert der maximal möglichen Punktzahl für jede Domäne bzw. für den gesamten Fragebogen mit einer maximalen Punktzahl von 100 [15]. Der AE-QoL-Gesamtscore setzt sich aus den Mittelwerten aller Items der jeweiligen Domäne zusammen. Die Gesamtpunktzahl und die Punktzahlen der einzelnen Domänen werden in Prozentwerte (0-100 %) umgerechnet. Der AE-QoL wird nur von Patienten im Alter von \geq 18 Jahren beantwortet.</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Dargestellt werden der Gesamtscore und die Scores der einzelnen Domänen des AE-QoL über den Behandlungszeitraum sowie die Veränderung des AE-QoL im Vergleich zur Baseline. Die statistische Berechnung der Veränderung gegenüber der Baseline erfolgte mittels MMRM. Für das allgemeine Modell wurden die Werte zur Baseline, die Behandlung, die Studienvisite, HAE-Attackenrate zu Baseline und eine Interaktionsvariable zwischen Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte definiert. Die Auswertung erfolgt unter Angabe der Effektschätzer die LSMD und das Hedges' g.</p> <p>Zusätzlich werden die Anzahl und der Anteil der Patienten, die eine Reduktion von mindestens 15 Punkten erreichen im AE-QoL-Gesamtwert und in den einzelnen Domänen dargestellt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Responder und Non-Responder wurden mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder gewertet. Die Auswertung erfolgt unter Angabe der Effektschätzer OR, RR und RD.</p>
<p>AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; OR:ID: Bedeutsamkeitsschwelle klinischer Relevanz (minimal important difference); OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio</p>	

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials den AE-QoL 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
VANGUARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die im Dossier dargestellten Responderanalysen basieren auf einer MID von 15 % der Skalenspannbreite der jeweiligen Scores und entsprechen damit den Vorgaben der Modulvorlage. Der AE-QoL ist ein in der vorliegenden Indikation validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

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

Die Rücklaufquote lag bei beiden Studienarmen und zu allen Zeitpunkten bei durchschnittlich 80 %, was eine ausreichende Aussagesicherheit der Ergebnisse gewährleistet.

Kontinuierliche Analysen des AE-QoL

Tabelle 4-40: Ergebnisse des AE-QoL – Mittelwerte und Veränderung zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Garadacimab (N = 35)			Placebo (N =23)		
	n (%)	MW (SD)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SD)	n (%)	MW (SD)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SD)
Funktion						
Baseline	34 (97,1)	43,199 (21,005)		22 (95,6)	42,045 (25,962)	
Tag 31	35 (100)	7,500 (13,793)	-35,478 (20,163)	21 (91,3)	36,364 (27,184)	-7,738 (18,318)
Tag 61	34 (97,1)	6,964 (16,240)	-36,029 (22,459)	20 (86,9)	34,524 (23,186)	-10,000 (17,491)
Tag 91	33 (94,3)	7,353 (15,876)	-35,795 (21,037)	19 (82,6)	27,303 (24,404)	-14,803 (26,697)
Tag 121	32 (91,4)	5,303 (12,414)	-35,742 (20,652)	19 (82,6)	34,688 (27,166)	-5,592 (24,197)
Tag 151	33 (94,3)	8,272 (16,1169)	-33,523 (19,252)	17 (73,9)	31,944 (28,672)	-10,662 (20,819)
Tag 182	33 (94,3)	6,434 (16,463)	-35,795 (23,243)	20 (86,9)	42,262 (30,613)	1,875 (29,601)
Fatigue/Stimmung						
Baseline	34 (97,1)	34,559 (19,437)		22 (95,6)		42,273 (27,977)
Tag 31	34 (97,1)	19,143 (22,832)	-16,618 (21,487)	21 (91,3)	38,636 (24,889)	-4,762 (13,274)
Tag 61	34 (97,1)	22,714 (23,052)	-12,794 (19,548)	20 (86,9)	37,381 (26,534)	-8,000 (17,2749)

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

Tag 91	33 (94,3)	17,059 (19,153)	-18,182 (19,478)	19 (82,6)	32,632 (28,885)	-10,789 (18,3533)
Tag 121	32 (91,4)	14,848 (18,729)	-18,906 (21,655)	19 (82,6)	36,750 (27,351)	-7,368 (22,753)
Tag 151	33 (94,3)	15,588 (18,372)	-18,636 (19,932)	17 (73,9)	33,333 (30,000)	-12,353 (17,511)
Tag 182	34 (97,1)	13,824 (18,711)	-21,061 (22,871)	20 (86,9)	37,857 (29,899)	-5,750 (27,061)
Angst/Scham						
Baseline	34 (97,1)	44,240 (20,101)		22 (95,6)	51,515 (24,178)	
Tag 31	34 (100)	20,119 (21,210)	-24,387 (26,653)	21 (91,3)	47,159 (24,104)	-3,571 (11,732)
Tag 61	34 (97,1)	15,595 (20,446)	-28,554 (23,6623)	20 (86,9)	48,611 (28,1469)	-3,750 (15,990)
Tag 91	33 (94,3)	18,382 (19,627)	-25,884 (24,579)	19 (82,6)	44,079 (30,754)	-7,018 (16,957)
Tag 121	32 (91,4)	16,414 (14,5065)	-26,042 (19,800)	19 (82,6)	44,583 (29,559)	-6,360 (17,534)
Tag 151	33 (94,3)	18,015 (17,906)	-25,505 (22,601)	17 (73,9)	39,120 (31,283)	-8,333 (18,692)
Tag 182	33 (94,3)	15,319 (17,906)	-28,030 (24,100)	20 (86,9)	46,230 (27,383)	-2,500 (18,605)
Ernährung						
Baseline	34 (97,1)	23,897 (20,265)		22 (95,6)	26,705 (29,954)	
Tag 31	34 (97,1)	7,857 (14,248)	-15,809 (18,025)	21 (91,3)	23,864 (31,789)	-4,167 (16,925)
Tag 61	34 (97,1)	6,786 (17,506)	-16,912 (20,616)	20 (86,9)	23,214 (25,704)	-3,750 (18,182)
Tag 91	33 (94,3)	6,985 (15,749)	-17,045 (18,440)	19 (82,6)	21,711 (24,239)	-2,632 (21,481)
Tag 121	32 (91,4)	5,303 (13,632)	-17,188 (17,890)	19 (82,6)	27,500 (29,132)	3,947 (20,855)
Tag 151	33 (94,3)	8,456 (19,637)	-14,773 (20,362)	17 (73,9)	23,611 (32,053)	-0,735 (20,478)
Tag 182	33 (94,3)	6,250 (19,279)	-16,667 (23,316)	20 (86,9)	24,405 (34,568)	-0,625 (16,461)
Gesamtscore						
Baseline	34 (97,1)	38,754 (15,018)		22 (95,6)	43,650 (21,443)	
Tag 31	34 (97,1)	15,420 (16,528)	-23,702 (15,838)	21 (91,3)	39,372 (20,643)	-4,972 (10,183)
Tag 61	34 (97,1)	14,622 (17,632)	-24,308 (16,635)	20 (86,9)	39,006 (21,182)	-6,471 (11,836)
Tag 91	33 (94,3)	14,057 (15,831)	-24,911 (15,283)	19 (82,6)	34,133 (20,592)	-9,443 (13,859)
Tag 121	32 (91,4)	12,032 (12,954)	-25,184 (13,915)	19 (82,6)	37,941 (19,722)	-5,263 (14,151)

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

Tag 151	33 (94,3)	13,884 (15,889)	-24,109 (14,352)	17 (73,9)	33,905 (26,232)	-9,170 (13,7810)
Tag 182	33 (94,3)	11,721 (15,624)	-26,471 (17,894)	20 (86,9)	40,266 (24,077)	-2,206 (19,1230)

MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten gesamt (AE-QoL wird nur von Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren beantwortet); n (%): Anzahl der während des Behandlungszeitraums beobachteten Patienten; SD: Standardabweichung

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für AE-QoL - Mittelwertdifferenzen zwischen Tag 182 und Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Garadacimab (N=32)		Placebo (N=19)		Garadacimab vs. Placebo	
LS-Mean [95 %-KI] Baseline	LS-Mean [95 %-KI] Tag 182	LS-Mean [95 %-KI] Baseline	LS-Mean [95 %-KI] Tag 182	LSMD ¹ [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
Funktion					
42,27 [34,417; 50,119]	6,56 [-1,608; 14,738]	41,24 [31,492; 50,985]	41,23 [30,948; 51,519]	-37,20 [-49,42; -24,98] < 0,001	-1,69 [-2,33; -1,05]
Fatigue/Stimmung					
35,82 [27,705; 43,933]	15,28 [7,109; 23,446]	43,48 [33,409; 53,556]	39,23 [29,019; 49,446]	-18,23 [-30,39; -6,07] 0,004	-0,83 [-1,41; -0,25]
Angst/Scham					
43,95 [36,429; 51,462]	16,44 [8,591; 24,290]	51,54 [42,201; 60,881]	48,11 [38,315; 57,897]	-28,27 [-39,51; -17,02] < 0,001	-1,39 [-2,00; -0,77]
Ernährung					
24,25 [15,853; 32,652]	8,05 [-1,248; 17,338]	26,82 [16,398; 37,248]	28,12 [16,552; 39,698]	-18,00 [-29,48; -6,52] 0,003	-0,87 [-1,45; -0,29]
Gesamtscore					
38,77 [32,637; 44,910]	12,71 [5,813; 19,615]	43,54 [35,916; 51,154]	41,20 [32,598; 49,803]	-25,95 [-35,61; -16,29] < 0,001	-1,49 [-2,11; -0,86]
¹ Basierend auf einem MMRM-Model mit der Baseline, die Behandlungsgruppe, die Visite und eine Interaktionsvariable zwischen Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte definiert. LSMD: Least squares mean difference; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt, MMRM: Mixed Model Repeated Measures					

Der Gesamtscore des AE-QoL zeigte eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an Tag 182 im Vergleich zur Baseline im Garadacimab-Arm (LS-Mean [95 %-KI]: Baseline mit 38,77 [32,637; 44,910]; Tag 182 mit 12,71 [5,813; 19,615]). Im Placebo-Arm zeigte sich dagegen ein weitgehend stabiler Wert (LS-Mean [95 %-KI]: Baseline mit 43,54 [35,916; 51,154]; Tag 182 mit 41,20 [32,598; 49,803]). Der Vergleich der beiden Arme zeigt einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Garadacimab im Gesamtscore (Hedges' g [95 %-KI]: -1,49 [-2,11, -0,86]). Dieser Vorteil von Garadacimab wird auch in den einzelnen Domänen deutlich (Hedges' g [95 %-KI]: Funktion -1,69 [-2,33; -1,05], Fatigue/Stimmung: -0,83 [-1,41; -0,25]; Angst/Scham: -1,39 [-2,00; -0,77]; Ernährung: -0,87 [-1,45; -0,29]).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Responderanalyse des AE-QoL aus der Studie VANGUARD mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Verringerung um mindestens 15 Punkte) – ITT-Population

Domäne und Studienarm	N ¹	Patienten mit imputierten Werten (%)	Patienten mit Response n (%)	Behandlungseffekt		
				OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Funktion						
Garadacimab	35	2 (5,7)	26 (74,3)	8,19 [2,465; 27,185]	2,85 [1,393; 5,821]	0,48 [0,251; 0,713]
Placebo	23	3 (13)	6 (26,1)	< 0,001	0,004	< 0,001
Fatigue/Stimmung						
Garadacimab	35	2 (5,7)	22 (62,9)	4,79 [1,509; 15,234]	2,41 [1,157; 5,018]	0,37 [0,127; 0,608]
Placebo	23	3 (13)	6 (26,1)	0,007	0,019	0,003
Angst/Scham						
Garadacimab	35	2 (5,7)	23 (65,7)	6,90 [2,054; 23,184]	3,02 [1,343; 6,805]	0,44 [0,209; 0,670]
Placebo	23	3 (13)	5 (21,7)	0,001	0,008	< 0,001
Ernährung						
Garadacimab	35	2 (5,7)	14 (40)	7,00 [1,413; 34,682]	4,60 [1,151; 18,377]	0,31 [0,114; 0,512]
Placebo	23	3 (13)	2 (8,7)	0,010	0,031	0,002
Gesamtscore						
Garadacimab	35	2 (5,7)	23 (65,7)	6,90 [2,054; 23,184]	3,02 [1,343; 6,805]	0,44 [0,209; 0,670]
Placebo	23	3 (13)	5 (21,7)	0,001	0,008	< 0,001

¹ Der AE-QoL wurde nur von Patienten ab einem Alter von 18 Jahren ausgefüllt.
 AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MID: Bedeutsamkeitsschwelle klinischer Relevanz (minimal important difference); OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio

In der VANGUARD-Studie wird ein signifikanter Vorteil im Gesamtscore des AE-QoL mit einer signifikanten Verbesserung von mindestens 15 Punkten erreicht (RR [95 %-KI]: 3,02 [1,343; 6,805]; p-Wert: 0,008). Dieser Vorteil zeigt sich auch in den Einzelwerten, die ebenfalls einen deutlichen Vorteil für Garadacimab in einzelnen Domänen zeigen (Funktion: RR [95 %-KI]: 2,85 [1,393; 5,821], p-Wert: 0,004; Fatigue/Stimmung: RR [95 %-KI]: 2,41 [1,157; 5,018], p-Wert: 0,019, Angst/Scham: RR [95 %-KI]: 3,02 [1,343; 6,805], p-Wert: 0,008; Ernährung: RR [95 %-KI]: 4,60 [1,151; 18,377], p-Wert: 0,031; OR und RD zeigen signifikante Vorteile für Garadacimab).

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.

Metaanalysen

Es liegt mit der Studie VANGUARD nur eine relevante Studie vor. Eine Metaanalyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.3.2 WPAI:GH (Frage 6) – RCT

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts WPAI:GH (Frage 6)

Studie	Operationalisierung
VANGUARD	<p>Der WPAI:GH-Fragebogen ist ein Instrument zur Messung von Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben als auch bei Aktivitäten des täglichen Lebens [16]. Er misst die Auswirkungen von Gesundheitsproblemen auf die Fähigkeit, zu arbeiten und alltägliche Aktivitäten zu bewältigen. Der WPAI:GH wurde in der VANGUARD-Studie nur von Patienten im Alter von ≥ 16 Jahren beantwortet.</p> <p>Als patientenrelevant im Sinne der Nutzenbewertung wird nur die Frage 6 angesehen, daher beziehen sich alle weiteren Ausführungen nur auf diese Frage.</p> <p>Die Frage lautet:</p> <p>Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, mit Ausnahme der Arbeit?</p> <p>Die Bewertung der Frage 6 erfolgt durch Einkreisen des zutreffenden Wertes auf einer Skala von 0 bis 10, wobei 0 für „gesundheitliche Probleme haben meine normalen täglichen Aktivitäten nicht beeinträchtigt“ und 10 für „gesundheitliche Probleme haben mich an meinen normalen täglichen Aktivitäten vollständig gehindert“ steht.</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Es wird die Veränderung nach Tag 182 im Vergleich zur Baseline berechnet und die Anzahl und der Anteil der Patienten, die eine Reduktion von mindestens 15 % der Skalenspannweite im WPAI:GH erreichen, dargestellt. Die Anzahl und der Anteil der Responder und Non-Responder werden mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Patienten ohne Ansprechen werden als Non-Responder gewertet. Die Auswertung erfolgt unter Angabe der Effektschätzer OR, RR und RD.</p>
OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: rate ratio; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health	

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt WPAI:GH (Frage 6) aus der Studie VANGUARD – ITT-Population

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die im Dossier dargestellten Responderanalysen basieren auf einer MID von 15 % der Skalenspannbreite der jeweiligen Scores und entsprechen damit den Vorgaben der Modulvorlage. Die Rücklaufquote lag bei allen Studienarmen und zu allen Zeitpunkten bei

durchschnittlich 90 %, was eine ausreichende Aussagesicherheit der Ergebnisse gewährleistet. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt WPAI:GH (Frage 6) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Responderanalyse des WPAI:GH (Frage 6) aus der Studie VANGUARD mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Verringerung um mindestens 15 % der Skalenspannweite) – ITT-Population

Endpunkt	N ¹	Patienten mit imputierten Werten (%)	Patienten mit Response n (%)	Behandlungseffekt		
				OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Garadacimab	37	3 (8,1)	18 (48,6)	20,84 [2,539; 171,079]	11,19 [1,599; 78,273]	0,44 [0,262; 0,624]
Placebo	23	3 (13)	1 (4,3)	< 0,001	0,015	< 0,001

¹ Der WPAI:GH wurde nur von Patienten ab einem Alter von 16 Jahren ausgefüllt.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl der Responder; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio

Es zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Garadacimab beim Vergleich der Veränderung von Tag 182 zur Baseline (RR [95 %-KI]: 11,19 [1,599; 78,273], p-Wert: 0,015; OR und RD zeigen ebenfalls signifikante Vorteile für Garadacimab).

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.

Metaanalysen

Es liegt mit der Studie VANGUARD nur eine relevante Studie vor. Eine Metaanalyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
VANGURAD	<p>Für die Kodierung der unerwünschten Ereignisse wird MedDRA in Version 25.0 verwendet. Folgende Gesamtraten unerwünschter Ereignisse werden für die Nutzenbewertung von Garadacimab herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Schwere UE • SUE • UE, die zum Behandlungsabbruch führten • UE von besonderem Interesse <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes ungünstige Ereignis, das bei einem Patienten während der Studie auftritt. Die Einstufung als unerwünschtes Ereignis bedeutet nicht, dass ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation angenommen wird.</p> <p><i>Schwere UE</i></p> <p>Jede UE wurde vom Prüfarzt nach Häufigkeit und individuell nach Schweregrad anhand der folgenden Definition nach CDISC SDTM Severity bewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein mildes UE ist definiert als ein UE, ein Ereignis, das nur eine minimale Behandlung oder therapeutische Intervention erfordert. Das Ereignis beeinträchtigt in der Regel nicht die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens. • Ein moderates UE ist definiert als ein UE, das in der Regel durch zusätzliche spezifische therapeutische Maßnahmen gelindert wird. Das Ereignis beeinträchtigt die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens und verursacht Unannehmlichkeiten, stellt aber kein signifikantes oder dauerhaftes Risiko für den Patienten dar. • Ein schweres UE ist definiert als ein UE, das die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt oder den klinischen Zustand erheblich verschlechtert oder eine intensive therapeutische Intervention erfordert. <p><i>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</i></p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das unabhängig von der Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führt • lebensbedrohlich ist (dies bedeutet, dass der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbarer Lebensgefahr war und bezieht sich nicht auf ein Ereignis, das hypothetisch zum Tod hätte führen können, wenn es in einer schwereren Form aufgetreten wäre) • eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht, • zu bleibenden oder signifikanten Schäden / Behinderungen führt, • eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt, oder

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellt (dies bezieht sich auf ein Ereignis, das zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder Tod oder Hospitalisierung zur Folge hat, aber eine Gefahr für den Patienten darstellt oder eine Intervention erforderlich macht, um ein Ereignis der oben genannten schwerwiegenden Ereignisse zu verhindern). <p><i>UE, die zum Behandlungsabbruch führten</i></p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, wurden während des Studienzeitraums erfasst.</p> <p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <p>Als UE von besonderem Interesse sind im Protokoll abnorme Blutungen, thromboembolische Ereignisse, schwere Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie definiert.</p> <p><i>Einzelereignisse nach SOC und PT</i></p> <p>Alle Ereignisse a wurden getrennt auf der Ebene von SOC und PT ausgewertet.</p> <p><u>Statistische Auswertung</u></p> <p>Als Effektschätzer wird das RR, OR und RD mit den jeweiligen 95 %-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p>
<p>CDISC: Clinical Data Interchange Standards Consortium; PT: Preferred Term; RD: risk difference; SDTM: Study Data Tabulation Model; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in der Studie VANGUARD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VANGUARD Jegliche UE (Gesamtraten und nach SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere UE (Gesamtraten und nach SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUE (Gesamtraten und nach SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE von besonderem Interesse	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

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

Gesamtraten

Tabelle 4-48: Ergebnisse der Unerwünschten Ereignisse – Gesamtraten

	N	n (%)	Behandlungseffekt		
			OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Jegliche UE					
Garadacimab	39	25 (64,1)	1,190 [0,423; 3,347] 0,743	1,068 [0,718;1,589] 0,744	0,041 [-0,203; 0,285] 0,742
Placebo	25	15 (60,0)			
Schwere UE					
Garadacimab	39	1 (2,6)	1,987 [0,078; 50,710] 0,678	1,950 [0,083; 46,068] 0,679	0,026 [-0,024; 0,075] 0,311
Placebo	25	0			
Schwerwiegendes UE (SUE)					
Garadacimab	39	1 (2,6)	1,987 [0,078; 50,710] 0,678	1,950 [0,083; 46,068] 0,679	0,026 [-0,024; 0,075] 0,311
Placebo	25	0			
UE, die zum Behandlungsabbruch führten					
Garadacimab	39	0	-	-	-
Placebo	25	0			
UE von besonderem Interesse					
Garadacimab	39	0	-	-	-
Placebo	25	0			

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit UE; N: Anzahl der Patienten gesamt; OR: odds ratio; PT: Preferred Term; RD: risk difference; RR: risk ratio; SOC: System Organ Class

Es trat bei vielen Patienten mindestens ein UE auf (64,1 % im Garadacimab-Arm und 60,0 % im Placebo-Arm), wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen erkennen lässt (RR: 1,950 [0,083; 46,068], p-Wert: 0,679). SUE bzw. schwere UE traten nur bei einem einzelnen Patienten auf, es gab keine Therapieabbrüche aufgrund von UE und es wurden keine UE von besonderem Interesse berichtet. Garadacimab zeigt somit ein mit Placebo vergleichbares Sicherheitsprofil.

Tabelle 4-49: Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC und PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten

	N	n (%)	Behandlungseffekt		
			OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Jegliche UE					
Garadacimab	39	25 (64,1)	1,190 [0,423; 3,347] 0,743	1,068 [0,718; 1,589] 0,744	0,041 [-0,203; 0,285] 0,742
Placebo	25	15 (60)			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Garadacimab	39	13 (33,3)	1,286 [0,429; 3,854] 0,656	1,190 [0,551; 2,570] 0,656	0,053 [-0,177; 0,283] 0,649
Placebo	25	7 (28)			
PT: Infektion der oberen Atemwege					
Garadacimab	39	4 (10,3)	1,314 [0,222; 7,770] 0,764	1,282 [0,253; 6,487] 0,764	0,023 [-0,120; 0,165] 0,757
Placebo	25	2 (8,0)			
PT: COVID-19					
Garadacimab	39	0	0,081 [0,004; 1,648] 0,028	0,093 [0,005; 1,725] 0,111	-0,120 [-0,247; 0,007] 0,065
Placebo	25	3 (12,0)			
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Garadacimab	39	8 (20,5)	1,032 [0,296; 3,606] 0,961	1,026 [0,378; 2,783] 0,960	0,005 [-0,196; 0,207] 0,960
Placebo	25	5 (20,0)			
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen					
Garadacimab	39	5 (12,8)	0,588 [0,151; 2,285] 0,444	0,641 [0,206; 1,991] 0,442	-0,072 [-0,260; 0,117] 0,456
Placebo	25	5 (20,0)			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Garadacimab	39	4 (10,3)	0,203 [0,054; 0,759] 0,013	0,285 [0,098; 0,827] 0,021	-0,257 [-0,468; -0,047] 0,017
Placebo	25	9 (36,0)			
PT: Ermüdung					
Garadacimab	39	0	0,081 [0,004; 1,648] 0,028	0,093 [0,005; 1,725] 0,111	-0,120 [-0,247; 0,007] 0,065
Placebo	25	3 (12,0)			
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
Garadacimab	39	4 (10,3)	0,600 [0,136; 2,656] 0,501	0,641 [0,176; 2,333] 0,500	-0,057 [-0,230; 0,115] 0,514
Placebo	25	4 (16,0)			
PT: Kopfschmerzen					
Garadacimab	39	3 (7,7)			

	N	n (%)	Behandlungseffekt		
			OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Placebo	25	4 (16,0)	0,438 [0,089; 2,147] 0,303	0,481 [0,117; 1,970] 0,309	-0,083 [-0,249; 0,083] 0,327
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Garadacimab	39	3 (7,7)	0,611 [0,113; 3,298] 0,567	0,641 [0,140; 2,929] 0,566	-0,043 [-0,195; 0,109] 0,580
Placebo	25	3 (12,0)			
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit UE; N: Anzahl der Patienten gesamt; OR: odds ratio; PT: Preferred Term; RD: risk difference; RR: risk ratio; SOC: System Organ Class					

Auf der Ebene einzelner SOC/PT zeigen sich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ähnliche Ergebnisse für Garadacimab und Placebo. Lediglich für den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Garadacimab.

Schwere UE und SUE traten nur bei einem Patienten und damit bei weniger als 5 % der Patienten in einem Studienarm auf, so dass keine Darstellung nach SOC und PT erfolgt. Zudem wurden keine Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE von besonderem Interesse beobachtet.

Metaanalysen

Es liegt mit der Studie VANGUARD nur eine relevante Studie vor. Eine Metaanalyse kann somit nicht durchgeführt werden.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, können die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

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.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-51 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur

Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale durchgeführt worden, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse darüber hinaus nur dann durchgeführt worden, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, sind in einem separaten Anhang des vorliegenden Moduls 4 dargestellt (Anhang 4-G). Eine Einteilung des HAE in verschiedene Schweregrade ist nicht üblich, daher wurden keine speziellen Subgruppenanalysen durchgeführt. Die folgenden Subgruppen wurden analysiert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Europa vs. Rest of the World)
- Altersgruppe (≤ 41 Jahren und > 41 Jahren)¹⁵
- HAE-Attackenrate während der Run-in Periode (1 bis 3 HAE-Attacken vs. > 3 HAE-Attacken pro Monat)
- Vorgeschichte von Kehlkopfattacken (Ja vs. Nein)

¹⁵ In der Studie VANGUARD wurde keine Subgruppe nach Alter präspezifiziert, so dass post hoc das mediane Alter der Patientenpopulation (< 41 Jahre) als Gruppeneinteilung gewählt wurde.

Tabelle 4-50: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Geschlecht	Region	Altersgruppe	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	Vorgeschichte von Kehlkopfattacken
Anzahl von HAE-Attacken	○	○	○	○	○
Reduktion von HAE-Attacken	○	○	○	○	○
Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase	○	○	○	○	○
EQ-5D-5L VAS	○	○	○	○	○
AE-QoL	○	○	○	○	○
WPAI:GH	○	○	○	○	○
SGART	○	○	○	○	○
IGART	○	○	○	○	○
Jegliche UE – Gesamtraten	○	○	○	○	○
Jegliche UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○
Schwere UE	○	○	○	○	○
Schwere UE nach SOC und PT	○	○	○	○	○
SUE – Gesamtraten	○	○	○	○	○
SUE nach SOC und PT	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse</p> <p>AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); IGART: Investigator's Global Assessment of Response to Therapy; PT: Preferred Term; SGART: Subject's Global Assessment of Response to Therapy; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health</p>					

Um zu beurteilen, ob eine Effektmodifikation vorliegt, wurde für jede Subgruppenanalyse (Tabelle 4-51) post-hoc ein Interaktions-p-Wert berechnet. Ein Test gilt dann als signifikant, wenn der Interaktions-p-Wert $< 0,05$ ist. Es lag für die Subgruppenanalyse „SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert vor. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse werden in Folge dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen bei nicht statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert werden entsprechend in Modul 4 in Anhang 4-G abgelegt.

Tabelle 4-51: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die VANGUARD Studie

Endpunkt	Geschlecht	Region	Altersgruppe	HAE-Attackenrate während der Run-in Periode	Vorgeschichte von Kehlkopfatacken
Anzahl von HAE-Attacken während der Behandlungsphase	0,096	0,227	0,528	0,434	0,662
Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern	0,132	0,233	0,570	0,785	0,919
Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1	0,318	0,671	0,100	0,459	0,960
Reduktion von HAE-Attacken um mindestens 50 %	0,393	0,525	0,969	0,615	0,758
Reduktion von HAE-Attacken um mindestens 70 %	0,480	0,844	0,389	0,197	0,843
Reduktion von HAE-Attacken um mindestens 90 %	0,593	0,384	0,304	0,626	0,478
Reduktion von HAE-Attacken um mindestens 100 %	0,878	0,672	0,887	0,574	0,601
Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase	0,351	0,592	0,509	0,665	0,437
Anzahl von schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase	0,578	0,252	0,754	0,439	0,156
EQ-5D-5L VAS	0,480	0,779	0,943	0,949	0,449
AE-QoL	0,931	0,572	0,104	0,157	0,157
WPAI:GH (Frage 6)	NE	NE	NE	NE	NE
SGART	0,839	0,751	0,252	0,732	0,783
IGART	0,889	0,936	0,612	0,991	0,839
Jegliche UE – Gesamtraten	0,165	0,529	0,554	0,980	0,740
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,049	0,719	0,337	0,560	0,956
Schwere UE – Gesamtraten	NE ¹	NE	NE	NE	NE
SUE – Gesamtraten	NE	NE	NE	NE	NE

¹ Da nur 1 schweres UE und 1 SUE auftrat, wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.
 AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); IGART: Investigator's Global Assessment of Response to Therapy ; NE: Nicht berechenbar (Not estimable); PT: Preferred Term; SGART: Subject's Global Assessment of Response to Therapy; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health

Es lag für die Subgruppenanalyse des Endpunkts „SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ für das Merkmal „Geschlecht“ ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert vor. Die Ergebnisse dieser Subgruppen werden nachfolgend separat dargestellt. Für die Subgruppe „Geschlecht“ gab es nur in einem Endpunkt eine Interaktion, die sich nicht medizinisch begründen lässt. Bei den männlichen Patienten sind mit 2 bzw. 1 Ereignis nur sehr wenige Ereignisse der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aufgetreten, es ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Bei den weiblichen Patienten ist der Unterschied mit 2 bzw. 8 Ereignissen signifikant zugunsten von Garadacimab. Die Ergebnisse lassen nicht auf eine relevante Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Geschlecht schließen.

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse mit Beleg (p-Wert $\leq 0,05$) für eine Interaktion „SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Merkmal Geschlecht)

Studienarm	N	n (%)	OR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert	RD [95 %-KI] p-Wert
Subgruppe: Geschlecht [p-Interaktionswert = 0,049]					
Männlich					
Garadacimab	15	2 (13,3)	1,54 [0,122; 19,470]	1,47 [0,151; 14,209]	0,04 [-0,199; 0,284]
Placebo	11	1 (9,1)			
Weiblich					
Garadacimab	24	2 (8,3)	0,07 [0,011; 0,410] 0,001	0,15 [0,036; 0,593] 0,007	-0,49 [-0,770; -0,206] < 0,001
Placebo	14	8 (57,1)			
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio					

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie VANGUARD

- Publikation [27]
- Studienbericht [21]
- Studienprotokoll und SAP [10, 28]

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.

Die Zulassungsstudie VANGUARD belegt Wirksamkeit und Sicherheit von Garadacimab bei der Prophylaxe von HAE-Attacken. Die Studie ist in Abschnitt 4.3.1 inklusive Studienergebnisse dargestellt. Über alle Morbiditätspunkte zeigte sich für Garadacimab ein klinisch relevanter statistisch signifikanter Unterschied, die beobachteten Effekte sind sehr groß. Die Attackenrate im Garadacimab-Arm lag um fast 90 % unter der im Placebo-Arm. Besonders hervorzuheben ist zudem die Attackenfreiheit, die unter Garadacimab-Behandlung von 61,5 % der Patienten erreicht wurde, im Vergleich zu 0 % im Vergleichsarm. Damit ergibt sich durch die Garadacimab-Behandlung im Vergleich zu Placebo ein erheblicher Zusatznutzen für die Patienten. Gleichzeitig erwies sich Garadacimab als sicher und gut verträglich: die UE-Raten unterschieden sich nicht signifikant zu Placebo, spezifische Sicherheitsrisiken, die mit Garadacimab verbunden sind, wurden nicht identifiziert.

Die Studie VANGUARD stellt keine direkte Vergleichsstudie mit der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Langzeitprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor, Lanadelumab oder Berotralstat) dar, daher lässt die Studie alleine auch keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen von Garadacimab zu. Aus diesem Grund wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt. Von den vom G-BA benannten, gleichermaßen zweckmäßigen, Optionen wählt CSL-Behring Berotralstat als zVT.

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*

Da die Studie VANGUARD in Abschnitt 4.3.1 bereits im Detail dargestellt ist und der Abschnitt auch eine systematische Recherche nach Garadacimab-Studien beinhaltet, sind unter 4.3.2.1.1 (Studien des pharmazeutischen Unternehmers) zwar auch die Garadacimab-Studien angegeben, die nachfolgenden Abschnitte zur Informationsbeschaffung 4.3.2.1.1.2, 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.1.1.4 beschränken sich jedoch auf Studien mit Berotrastat.

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Informationen über die für den indirekten Vergleich herangezogene Studie des pharmazeutischen Unternehmers sind der Tabelle 4-53 zu entnehmen. Die Studie CSL312_3001 (VANGUARD) wird verwendet, um Garadacimab indirekt mit Berotrastat zu vergleichen.

Berotrastat ist ein Wirkstoff, der in Deutschland von BioCryst Pharma Deutschland GmbH vertrieben wird. CSL Behring ist nicht Sponsor für eine Berotrastat-Studie oder auf andere Weise finanziell an einer solchen Studie beteiligt.

Tabelle 4-53: 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
Garadacimab-Studien					
CSL312_2001	nein	ja	abgeschlossen	12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> • Garadacimab (75 mg alle 4 Wochen) • Garadacimab (200 mg alle 4 Wochen) • Garadacimab (600 mg alle 4 Wochen) • Placebo
VANGUARD (CSL312_3001)	ja	ja	abgeschlossen	6 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • Garadacimab (200 mg alle 4 Wochen) • Placebo
Berotrastat-Studien					
Es liegen keine Studien von CSL Behring zu Berotrastat vor.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in 4.3.2.1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 06.01.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in 0 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Berotrastat

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

Tabelle 4-55: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Berotralstat

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer ggf. Daten- schnitt	Therapiearme
Berotralstat-Studien					
Es liegen keine Studien von CSL Behring zu Berotralstat vor.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-55 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information ist der 06.01.2025.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Es wurde am 03.01.2025 zunächst eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und The Cochrane Library durchgeführt, zur Identifizierung von relevanten RCT mit Berotralstat und Placebo als Brückenkompator. Zur Bewertung der Relevanz wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien herangezogen. Als RCT, welche für den indirekten Vergleich von Garadacimab mit Berotralstat über den Brückenkompator Placebo, herangezogen wird, wurden die Studien APeX-J und APeX-2 identifiziert.

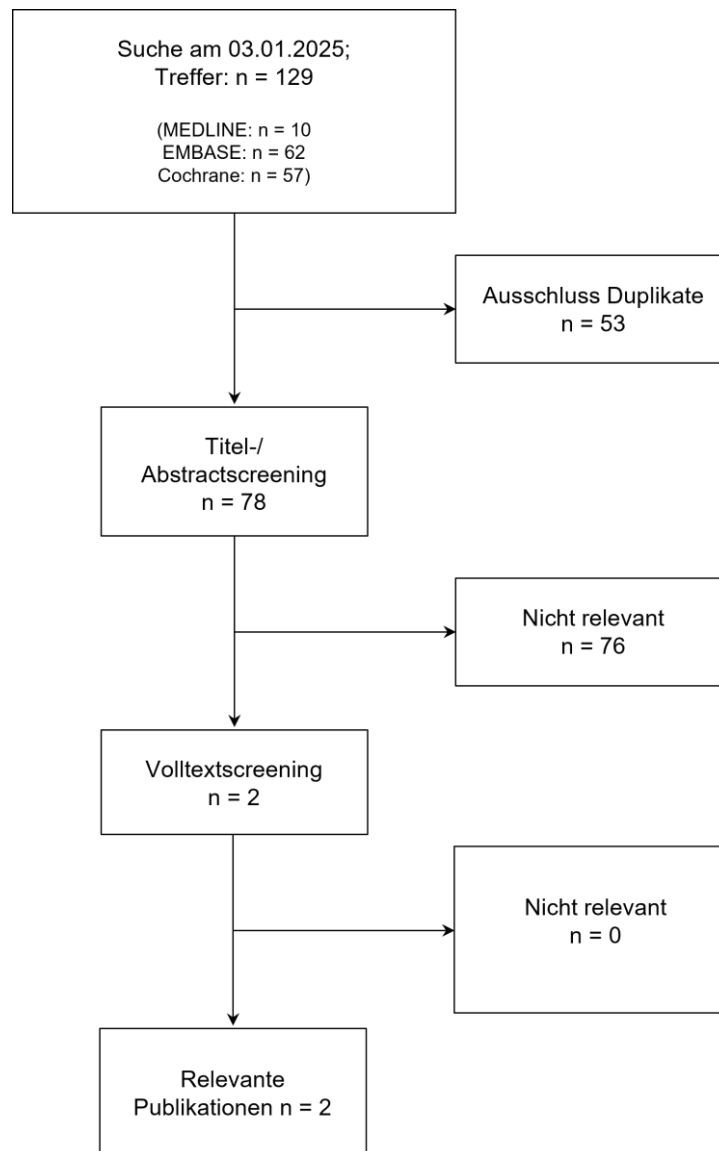


Abbildung 4-8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Berotralstat

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe 0) 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 4-56: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Berotrastat

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
APeX-2	Clinicaltrials.gov: NCT03485911 [29] EU Clinical Trial Register: 2017-003966-29 [30] ICTRP: EUCTR2017-003966-29-IE [31] EUCTR2017-003966-29-BG [32] EUCTR2017-003966-29-FR [33] EUCTR2017-003966-29-DK [34] NCT03485911 [35]	nein	ja	abgeschlossen
APeX-J	Clinicaltrials.gov: NCT03873116 [36] ICTRP: Jprn-Umin000034869 [37] NCT03873116 [38]	nein	ja	abgeschlossen
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. EUCTR: EU Clinical Trials Register				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-56 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen ist der 06.01.2025. Über die Recherchen in der AMIS-Datenbank (06.01.2025) und im Studienregister der EMA (06.01.2025) wurden keine relevanten Dokumente identifiziert.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe 0) 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 4-57: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Berotralsat

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)
APeX-2	Dossier zur Nutzenbewertung für Berotralsat [4]	nein	ja	ja
APeX-J				

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA beschränkt sich auf Studien, die bereits durch die anderen Rechenschritte identifiziert wurden und dient dazu, ggf. zusätzliche Daten/Auswertungen zu finden, die nicht in anderen öffentlich zugänglichen Quellen abgebildet sind.

Die Internetseite des G-BA wurde am 19.02.2025 mit folgenden Suchbegriffen durchsucht:

- „Berotralsat“ (11 Treffer, 8 Beschlüsse, 3 Nutzenbewertungsverfahren): Bei den relevanten Treffern handelt sich um Dokumente der Nutzenbewertung von Berotralsat (Verfahrensnummer 2021-06-15-D-695 und 2023-12-15-D-1032).
- „APeX-2“ (123 Treffer, 64 Beschlüsse, 13 Richtlinien und Anlagen, 41 Nutzenbewertungsverfahren): Zwei Treffer beziehen sich auf die Nutzenbewertung von Berotralsat (Verfahrensnummer 2021-06-15-D-695). Keiner der weiteren Treffer bezieht sich auf die in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogene Studie APeX
- „APeX-J“: (1 Treffer, 1 Beschlüsse): Der Treffer bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Berotralsat (Verfahrensnummer 2021-06-15-D-695).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-57 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen ist der 19.02.2025.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für einen indirekten Vergleich

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 4-58: Studienpool – RCT für einen indirekten Vergleich

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])
RCT mit Garadacimab vs. Placebo						
VAN-GUARD	ja	ja	nein	ja [21]	ja [23-25]	ja [27]
RCT mit Berotralstat vs. Placebo						
APeX-2	ja	nein	ja	nein	ja [29-35]	ja [4, 39]
APeX-J	ja	nein	ja	nein	ja [36-38]	ja [4, 40]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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])
RCT mit Garadacimab vs. Placebo						
VAN-GUARD	ja	ja	nein	ja [21]	ja [23-25]	ja [27]
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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.

4.3.2.1.2.1 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.

Informationen zur Charakterisierung der Studie VANGUARD, deren Intervention sowie deren Studienpopulation sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 in Tabelle 4-13, Tabelle 4-14, Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 dargestellt. Die folgenden Informationen beschränken sich daher auf die Studien APeX-2 und APeX-J, die auf der Seite von Berotralstat in den indirekten Vergleich eingeflossen sind.

Tabelle 4-59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Berotralstat

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
APeX-2	RCT, doppelblind, parallel, global, multizentrisch, Phase III	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des HAE	Berotralstat 150 mg (n = 40) Placebo (n = 40)	Run-In-Periode von 14 bis 56 Tagen) Behandlungsphase Teil 1: Tag 1 bis Woche 24 (Tag 168) Behandlungsphase Teil 2 (Woche 24 bis Woche 48) Behandlungsphase Teil 3 (Woche 48 bis zu Woche 240 [Woche 144 in den USA]) Datenschnitte: Teil 1 (Datenbanksperr): 09.05.2019 Teil 2 (Datenbanksperr): 18.09.2019 Teil 3 (Langzeitextension)	57 Studienzentren in 11 Ländern in Nordamerika und Europa (Österreich, Kanada, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Nord-Mazedonien, Rumänien, Spanien, Vereinigtes Königreich, USA) 02/2018- 04/2019	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt</u>: Rate der Experten-bestätigten Angioödem-Events während innerhalb der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase (Tag 1 bis Tag 168) • Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Gesamtscore) • Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen bis einschließlich Woche 24 • Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der effektiven Behandlungsphase (Tag 8 bis Tag 168) • Anzahl und Anteil der Patienten ohne eine HAE-Attacke über 24 Wochen • Verwendung eines On-Demand-Medikament zur Behandlung akuter HAE-Attacken über 24 Wochen • Reduktion zur Baseline um 50 % von HAE-Attacken während der Behandlungsphase • Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-VAS

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • AE-QoL • WPAI:GH • TSQM • Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)
APeX-J	RCT, doppelblind, parallel, global, multizentrisch, Phase III	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren routinemäßigen Prophylaxe wiederkehrender Attacken des HAE	Berotalstat 150 mg ¹ (n = 7) Placebo (n = 6)	Screeningphase (bis zu 70 Tage, inkl. Run-In-Periode von 56 Tagen beginnend mit der Screening-Visite) Behandlungsphase Teil 1 ² : Tag 1 bis Woche 24 (Tag 168) Behandlungsphase Teil 2 ³ (Woche 24 bis Woche 52) Behandlungsphase Teil 3 ⁴ (Woche 52 bis zu Woche 104) oder bis Berotalstat kommerziell erhältlich ist Datenschnitte Teil 1 (Datenbanksperr): 06.12.2019 Teil 2 (Datenbanksperr): 29.05.2020 Teil 3	10 Studienzentren in Japan 12/2018-11/2019	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt</u>: Rate der Experten-bestätigten Angioödem-Events während innerhalb der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase (Tag 1 bis Tag 168) • Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Gesamtscore) • Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen bis einschließlich Woche 24 • Rate der Prüfarzt-bestätigen HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der effektiven Behandlungsphase (Tag 8 bis Tag 168) • Anzahl und Anteil der Patienten ohne eine HAE-Attacke über 24 Wochen • Verwendung eines On-Demand-Medikament zur Behandlung akuter HAE-Attacken über 24 Wochen • Reduktion zur Baseline um 50 %, ≥ 70 %, und ≥ 90 %

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				(Langzeitextension) laufend	von HAE-Attacken während der Behandlungsphase <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-VAS • AE-QoL • WPAI:GH • TSQM • Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) 	
¹ Innerhalb der Studien APeX-2 und APeX-J wurde Berotralstat in den Dosierungen 110 mg und 150 mg eingesetzt. Die Dosierung Berotralstat 110 mg ist nicht Bestandteil der europäischen Zulassung, es wird auf eine Darstellung der Ergebnisse zu Berotralstat 110 mg innerhalb des Dossier von Berotralstat verzichtet.						
² Teil 1 der Studie entspricht der RCT zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Berotralstat						
³ Teil 2 der Studie ist eine verblindete Bewertung der Sicherheit von Berotralstat						
⁴ Teil 3 der Studie ist eine offene Langzeituntersuchung zur Sicherheit von Berotralstat						
AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health						

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Berotralstat

Studie	Berotralstat	Placebo	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
APeX-2	Teil 1: 150 mg orale tägliche Dosis über 24 Wochen	Teil 1: Placebo orale tägliche Dosis über 24 Wochen	Beginnend mit Teil 2 am Ende der Woche 24 Visite mit Gabe der Woche 24 Dosis verblieben alle Patienten, welche Berotralstat erhalten hatten, auf jener Dosierung, auf die sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden. Patienten, welche in Teil 1 Placebo erhalten hatten, wurden erneut im Verhältnis 1:1 auf die beiden Berotralstat-Arme randomisiert. Die Behandlung erfolgte erneut über 24 Wochen (oral, täglich). Beginnend mit Teil 3 am Ende der Woche 48 Visite mit Gabe der Woche 48 Dosis erhielten nach Vorliegen der Teil 1 Ergebnisse alle Patienten die 150 mg Dosis von Berotralstat.
APeX-J	Teil 1: 150 mg orale tägliche Dosis über 24 Wochen	Teil 1: Placebo orale tägliche Dosis über 24 Wochen	Beginnend mit Teil 2 am Ende der Woche 24 Visite mit Gabe der Woche 24 Dosis verblieben alle Patienten, welche Berotralstat erhalten hatten, auf jener Dosierung, auf die sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden. Patienten, welche in Teil 1 Placebo erhalten hatten, wurden erneut im Verhältnis 1:1 auf die beiden Berotralstat-Arme randomisiert. Die Behandlung erfolgte erneut über 24 Wochen (oral, täglich). Beginnend mit Teil 3 am Ende der Woche 48 Visite mit Gabe der Woche 48 Dosis erhielten nach Vorliegen der Teil 1 Ergebnisse alle Patienten die 150 mg Dosis von Berotralstat.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)			

Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT APeX-2 mit Berotralstat

Studie	Berotralstat (N = 40)	Placebo (N = 40)
Studie APeX-2		
Alter (Jahre), n (%)		
Mittelwert (SD)	40,0 (13,98)	44,5 (14,12)
Median	39	43,5
Min; Max	12; 69	14; 72
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
12 – 17 Jahre	2 (5,0)	2 (5,0)
18 – 64 Jahre	37 (92,5)	35 (87,5)
≥ 65 Jahre	1 (2,5)	3 (7,5)
65 – 74 Jahre	1 (2,5)	3 (7,5)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	23 (57,5)	27 (67,5)

Studie	Berotrastat (N = 40)	Placebo (N = 40)
Männlich	17 (42,5)	13 (32,5)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	0 (0)	0 (0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (2,5)	2 (5,0)
Kaukasisch	38 (95,0)	37 (92,5)
Andere	1 (2,5)	1 (2,5)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	2 (5,0)	1 (2,5)
Nicht-Hispanisch oder Lateinamerikanisch	38 (95,0)	38 (95,0)
Nicht berichtet	0 (0)	1 (2,5)
BMI beim Screening (kg/m²)		
Mittelwert	30,35 (6,736)	29,29 (6,816)
Median	28,60	27,80
Min; Max	21,0; 54,1	19,9; 51,0
BMI: Body Mass Index; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)		

Tabelle 4-62: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT APeX-J mit Berotrastat

Studie	Berotrastat (N = 7)	Placebo (N = 6)
Studie APeX-J		
Alter (Jahre), n (%)		
Mittelwert (SD)	37,3 (9,05)	42,3 (13,52)
Median	39,0	38,0
Min; Max	21; 49	25; 60
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
12 – 17 Jahre	0 (0)	0 (0)
18 – 64 Jahre	7 (100)	6 (100)
≥ 65 Jahre	0 (0)	0 (0)
65 – 74 Jahre	0 (0)	0 (0)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	6 (85,7)	5 (83,3)
Männlich	1 (14,3)	1 (16,7)

Studie	Berotrastat (N = 7)	Placebo (N = 6)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	6 (85,7)	6 (100)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0 (0)	0 (0)
Kaukasisch	0 (0)	0 (0)
Andere	1 (14,3)	0 (0)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	1 (14,3)	0 (0)
Nicht-Hispanisch oder Lateinamerikanisch	6 (85,7)	6 (100)
Nicht berichtet	0 (0)	0 (0)
BMI beim Screening (kg/m²)		
Mittelwert	22,31 (4,953)	28,30 (5,924)
Median	20,00	26,15
Min; Max	19,5; 33,0	23,1; 37,2
BMI: Body Mass Index; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)		

Tabelle 4-63: Patientenberichtete HAE Baseline Charakteristika (APeX-2) – RCT mit Berotrastat

Studie	Berotrastat (N = 40)	Placebo (N = 40)
Studie APeX-2		
Vorgeschichte einer laryngealen Attacke, n (%)		
Ja	26 (65,0)	34 (85,0)
Nein	14 (35,0)	6 (15,0)
Alter bei der ersten Diagnose, n (%)		
< 12 Jahre, n (%)	10 (25,0)	8 (20,0)
12 – 17 Jahre, n (%)	8 (20,0)	8 (20,0)
18 – 64 Jahre, n (%)	21 (52,5)	24 (60,0)
≥ 65 Jahre, n (%)	1 (2,5)	0
Jegliche vorherige LTP, n (%)		
Ja	30 (75,0)	29 (72,5)
Nein	10 (25,0)	11 (27,5)
Bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline		
n	40	39

Studie	Berotrastat (N = 40)	Placebo (N = 40)
Mittelwert	3,1	2,9
Median	2,7	3,0
Min; Max	0,86; 6,67	1,27; 6,22
LTP: Langzeitprophylaxe (long-term prophylaxis); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)		

Tabelle 4-64: Patientenberichtete HAE Baseline Charakteristika (APeX-J) – RCT mit Berotrastat

Studie	Berotrastat (N = 7)	Placebo (N = 6)
Studie APeX-2		
Vorgeschichte einer laryngealen Attacke, n (%)		
Ja	4 (57,1)	5 (83,3)
Nein	3 (42,9)	1 (16,7)
Alter bei der ersten Diagnose, n (%)		
< 12 Jahre, n (%)	0	1 (16,7)
12 – 17 Jahre, n (%)	1 (14,3)	0
18 – 64 Jahre, n (%)	6 (85,7)	5 (83,3)
≥ 65 Jahre, n (%)	0	0
Jegliche vorherige LTP, n (%)		
Ja	6 (85,7)	4 (66,7)
Nein	1 (14,3)	2 (33,3)
Bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline, n (%)		
n	7	6
Mittelwert	1,97	2,50
Median	2,19	2,17
Min; Max	0,82; 3,94	0,89; 5,31
LTP: Langzeitprophylaxe (long-term prophylaxis); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)		

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.

Die zusammenfassenden Angaben zum Studiendesign, Behandlungszeit und Studiendauer sowie der Studienpopulation der Studie VANGUARD sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Im Folgenden werden die Studien APeX-2 und APeX-J zusammengefasst dargestellt.

Eine vergleichende Beschreibung der Patientencharakteristika aller drei eingeschlossenen Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J erfolgt im Rahmen der Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien (Abschnitt 4.3.2.1.2.3).

Beschreibung der Studien APeX-2 und APeX-J

Die Studien APeX-2 und APeX-J sind randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte, parallelisierte Phase-III-Studien. Ziel der Studien ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit des oralen Plasmakallikrein-Inhibitors Berotralstat zur Prophylaxe von HAE-Attacken bei Patienten mit HAE, die älter als 12 Jahre sind, zu untersuchen.

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer bestätigten Diagnose von HAE Typ 1 oder Typ 2, die während des Screenings gestellt wurde. Die Patienten mussten während der maximal 56-tägigen Run-in-Periode mindestens 2 Attacken erlitten haben, die entweder behandelt werden mussten oder aufgrund der Tagebuchaufzeichnungen des Patienten als funktionseinschränkend eingestuft wurden.

Die Studien lassen sich in zwei Teile untergliedern: Für Teil 1 wurden die Patienten stratifiziert nach Baseline-Attackenrate im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarme Berotralstat 110 mg (APeX-2: 41 Patienten; APeX-J: 6 Patienten), Berotralstat 150 mg (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 7 Patienten) und Placebo (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 6 Patienten) randomisiert. Die Zuteilung und die Behandlung erfolgten verblindet.

Ab Teil 2 wurden die Patienten aus dem Placebo-Arm in einer zweiten 1:1-Randomisierung verblindet auf die beiden Therapiearme Berotralstat 110 mg und Berotralstat 150 mg aufgeteilt. Die bereits in Teil 1 mit Berotralstat behandelten Patienten erhielten weiterhin die gleiche Dosierung wie in Teil 1. Teil 3 wurde als offene Studie zur Langzeitauswertung der Sicherheit von Berotralstat fortgeführt, in der alle Patienten die zulassungsrelevante Dosierung von 150 mg Berotralstat erhielten. Für das vorliegende Dossier ist jeweils die 24-wöchige RCT-Phase (Teil 1) der Studien APeX-2 und APeX-J relevant. Diese wurde auch vom Hersteller in seinem Dossier metaanalytisch zusammengefasst. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse werden im Weiteren für den indirekten Vergleich herangezogen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien APeX-2 und APeX-J auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie APeX-2 wurde in Studienzentren in Nordamerika und Europa, einschließlich deutscher Studienzentren, durchgeführt. Die Studie APeX-J wurde in japanischen Studienzentren durchgeführt. Die Mehrheit der in die Studien eingeschlossenen Patienten war kaukasischer Herkunft. (ca. 81 %). Die Behandlung des HAE folgt in beiden Studien einem vergleichbaren Standard und orientiert sich an den Vorgaben der internationalen Leitlinie [6]. Zur Behandlung der akuten HAE-Attacken standen in den Studien die gleichen Wirkstoffe zur Verfügung, die auch in Deutschland im klinischen Alltag eingesetzt werden. Die Ergebnisse der Studien APeX-2 und APeX-J sind daher vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.2.2 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 4-65: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
VANGUARD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-J	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J sind randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie. Patienten bzw. Prüfpersonal waren verblindet. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist adäquat. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden. Weiter, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.2.1.2.3 Prüfung der Ähnlichkeitsannahme

Indirekte Vergleiche sind grundsätzlich mit höherer Unsicherheit behaftet als Evidenz aus direkt vergleichenden Studien. Um auf Basis von indirekter Evidenz Aussagen mit hoher Aussagesicherheit ableiten zu können müssen zentrale Annahmen erfüllt sein: Homogenität, Ähnlichkeit und Konsistenz. Homogenität kommt für die Bewertung der Metaanalyse aus APeX-2 und APeX-J zum Tragen, die entsprechende Prüfung ist im Dossier zu Berotralstat pro Endpunkt beschrieben [4]. Für fast alle Metaanalysen wurde ein I^2 von 0 % berichtet (keine bedeutsame Heterogenität). Ausnahmen bestanden lediglich für die moderaten oder schweren HAE-Attacken, die VAS des EQ-5D und Frage 6 des WPAI:GH, für welche das Heterogenitätsmaß I^2 zwischen 53 und 61 % lag. In allen drei Fällen lag jedoch der p-Wert des Heterogenitätstests über 0,05 ($p = 0,11$, $p = 0,14$ sowie $p = 0,15$). Insgesamt wird für keinen Endpunkt von einer bedeutsamen Heterogenität zwischen den beiden Studien APeX-2 und APeX-J ausgegangen. Soweit notwendig, wird dieser Effekt bei der Diskussion des Zusatznutzens berücksichtigt.

Aufgrund des Fehlens direkter Evidenz ist eine Überprüfung der Konsistenz des Netzwerks nicht möglich. Umso wichtiger ist, dass die Gültigkeit der Ähnlichkeitsannahme nicht in Frage gestellt werden muss. Dies wird anhand folgender Parameter beurteilt:

- Studiendesign
- Ähnlichkeit der Patientenpopulation
- Vergleichbarkeit des Brückenkomparators
- Operationalisierung der Endpunkte

Studiendesign

Die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J sind randomisierte, kontrollierte Studien, mit einer 24-(APeX-2 und APeX-J) bzw. 26-wöchigen (VANGUARD) Studienphase. Das Verzerrungspotenzial aller drei Studien wird als niedrig eingestuft. Der Unterschied von 2 Wochen Behandlungsdauer zwischen den Studien wird bei einer Gesamtbehandlungsdauer von 24 Wochen als vernachlässigbar eingestuft. In allen drei Studien ist der primäre Endpunkt die Anzahl von HAE-Attacken während der Behandlungsphase, die HAE-Attackenrate wird zeitnormiert pro Behandlungsmonat berechnet. Für die Wirksamkeitsendpunkte und die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für beide Studien Ergebnisse über einen vergleichbaren Zeitraum vor. Ebenso ist der Ort der Studiendurchführung vergleichbar. Die Studienzentren befinden sich überwiegend in Nordamerika und Europa, d. h. in Regionen, in denen die HAE-Patienten Zugang zu einer guten medizinischen Versorgung haben, so dass eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

Ähnlichkeit der Patientenpopulation

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patienten sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen als auch zwischen den eingeschlossenen Studien überwiegend ausbalanciert. In den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J sind Patienten über 12 Jahren mit einer bestätigten HAE-Diagnose eingeschlossen. Die spezifischen Patientencharakteristika von VANGUARD, APeX-2 und APeX-J sind in Tabelle 4-15, Tabelle 4-61 und Tabelle 4-62 angegeben. Alter, Geschlechterverhältnis, Ethnie und Abstammung sind in den Studien sehr ähnlich (Tabelle 4-66).

Die Studie APeX-J unterscheidet sich dahingehend von VANGUARD und APeX-2, dass ein größerer Anteil weiblicher Patienten eingeschlossen ist (> 80 % im Vergleich zu ca. 60 %) und mehr asiatische Patienten an der Studie eingeschlossen wurden. Die Studie APeX-J ist eine kleine Studie, mit 7 bzw. 6 Patienten pro Studienarm sind aus dieser Studie deutlich weniger Patienten in die Analysen eingeflossen als aus den Studien VANGUARD und APeX-2. Insgesamt werden die beobachteten Unterschiede als unbedeutsam eingestuft.

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

Tabelle 4-66: Charakterisierung der Studienpopulationen der Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J

	VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
	Garadacimab (N = 39)	Placebo (N = 25)	Berotrastat (N = 40)	Placebo (N = 40)	Berotrastat (N = 7)	Placebo (N = 6)
Alter (Jahre)						
Mittelwert	43,3	37,8	40,0	44,5	37,3 (9,05)	42,3 (13,52)
Median	43	38	39	43,5	39,0	38,0
Min; Max	12; 69	14; 62	12; 69	14; 72	21; 49	25; 60
Geschlecht, n (%)						
Weiblich	24,0 (61,5)	14 (56,0)	23 (57,5)	27 (67,5)	6 (85,7)	5 (83,3)
Männlich	15,0 (38,0)	11 (44,0)	17 (42,5)	13 (32,5)	1 (14,3)	1 (16,7)
Abstammung, n (%)						
Asiatisch	4 (10,3)	2 (8,0)	0 (0)	0 (0)	6 (85,7)	6 (100)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	1 (4,0)	1 (2,5)	2 (5,0)	0 (0)	0 (0)
Kaukasisch	33 (84,6)	22 (88,0)	38 (95,0)	37 (92,5)	0 (0)	0 (0)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (2,6)	0	Nb	Nb	Nb	Nb
Andere	1 (2,6)	0	1 (2,5)	1 (2,5)	1 (14,3)	0 (0)
Ethnie, n (%)						
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	1 (2,6)	2 (8,0)	2 (5,0)	1 (2,5)	1 (14,3)	0 (0)
Nicht-Hispanisch oder Lateinamerikanisch	37 (94,9)	23 (92)	38 (95,0)	38 (95,0)	6 (85,7)	6 (100)
Nicht berichtet	1 (2,6)	0	0 (0)	1 (2,5)	0 (0)	0 (0)
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; Nb: Nicht berichtet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

In Tabelle 4-67 sind die erkrankungsspezifischen Charakteristika dargestellt, die von den Patienten berichtet und bei Studieneinschluss dokumentiert wurden.

Die monatliche HAE-Attackenrate zu Baseline war zwischen den Studien vergleichbar. In der VANGUARD-Studie lag die monatliche Rate der HAE-Attacken in den letzten 3 Monaten vor dem Screening im Mittel bei 2,9 HAE-Attacken im Garadacimab-Arm und 3,1 HAE-Attacken im Placebo-Arm und war somit ausgeglichen in beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-16). In der Studie APeX-2 wurden im Mittel 3 HAE-Attacken zu Baseline im Berotralstat-Arm und 2,9 HAE-Attacken im Placebo-Arm berichtet (Tabelle 4-63). In der APeX-J-Studie wurden zu Baseline im Berotralstat-Arm im Mittel 1,9 HAE-Attacken und im Placebo-Arm 2,5 HAE-Attacken pro Monat angegeben (Tabelle 4-67). Dementsprechend wiesen die Patienten in den Studien VANGUARD und APeX-2 zu Studienbeginn eine nahezu identische Anzahl an HAE-Attacken auf. Die Attackenrate in der kleineren Studie APeX-J ist etwas niedriger, liegt aber auch noch in einem vergleichbaren Bereich. Dies ist eine direkte Folge der sehr ähnlichen Einschlusskriterien der betrachteten Studien. In den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J wurden jeweils Patienten mit mindestens 3 HAE-Attacken in den letzten 3 Monaten eingeschlossen.

Ein leichter Unterschied zeigte sich im Alter der Patienten bei Diagnose. In der VANGUARD-Studie erhielt ein großer Anteil der Patienten die Erstdiagnose bereits in einem Alter unter 17 Jahren (46,2 % im Garadacimab-Arm und 48 % im Placebo-Arm) (Tabelle 4-67). In den Studien APeX-2 und APeX-J erhielt der größte Anteil der Patienten die Erstdiagnose zwischen 18 und 64 Jahren (APeX-2: 52,5 % im Berotralstat-Arm und 60 % im Placebo-Arm, APeX-J: 85,7 % im Berotralstat-Arm und 83,3 % im Placebo-Arm) (Tabelle 4-67). Die in den Studien angegebenen Alterskategorien unterscheiden sich leicht. In der Studie APeX-2 waren 45 % bzw. 40 % der Patienten bei Erstdiagnose ≤ 17 Jahre alt. Das ist als vergleichbar mit den Patienten in der VANGUARD-Studie einzustufen. Im Mittel erhielten die Patienten in der APeX-J-Studie ihre HAE-Diagnose später. Dies stellt jedoch keinen prognostischen Marker für die Schwere der Erkrankung oder das zukünftige Auftreten weiterer Attacken dar. Daher ist es wichtig, dass die Patienten, die an der Studie teilnehmen, eine adäquate Behandlung erhalten. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass dies nicht der Fall ist, und dies wird auch durch die Schulung des Studienpersonals vor den jeweiligen Studien bekräftigt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1).

Die vorherige Therapie mit einer LTP ist ein weiteres Merkmal, in dem sich die Patientenpopulationen potenziell unterscheiden können. In der VANGUARD-Studie wurden 35,9 % der Patienten im Garadacimab-Arm und 28 % der Patienten im Placebo-Arm in den letzten 3 Monaten vor dem Screening mit einer LTP behandelt. Im Berotralstat-Dossier wurde als Charakteristika der Studien APeX-2 und APeX-J jegliche vorherige LTP von HAE angegeben (APeX-2: 75 % im Berotralstat-Arm und 72,5 % im Placebo-Arm; APeX-J: 85,7 % Berotralstat-Arm und 66,7 % im Placebo-Arm). Aus den verfügbaren Quellen geht nicht hervor, für wie viele Patienten dies kurz vor dem Screening zutraf. Allerdings war sowohl in der VANGUARD-Studie als auch in den Studien APeX-2 und APeX-J die Einnahme einer LTP unmittelbar vor der Behandlungsphase verboten bzw. musste ausgewaschen werden, so dass

ein Einfluss einer früheren LTP ausgeschlossen werden kann. Auch der Einsatz von Androgenen oder Tranexamsäure war in den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J nicht erlaubt. Zur Behandlung akuter HAE-Attacken waren in den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J die gleichen zulässigen Medikamente (Icatibant, Ecallantid, plasmatisches oder rekombinantes C1-INH) erlaubt. Die Studien werden in Bezug auf die Vor- und Begleittherapie als vergleichbar eingestuft.

Die Anzahl der Patienten, die in ihrem Leben eine laryngeale HAE-Attacke erlitten haben, unterscheidet sich zwischen den Studien nur geringfügig. In der VANGUARD-Studie erlitten 53,8 % der Patienten im Garadacimab-Arm und 68 % der Patienten im Placebo-Arm im Laufe ihres Lebens eine laryngeale HAE-Attacke. In der APeX-2 und APeX-J-Studie erlitten 65 % bzw. 57 % der Patienten im Berotralstat-Arm und 85 % bzw. 83 % der Patienten im Placebo-Arm im Laufe ihres Lebens eine laryngeale Attacke. In den Studien APeX-2 und APeX-J hatte der Placebo-Arm einen höheren Anteil an Patienten mit laryngealen Attacken in der Vorgeschichte als der Behandlungsarm. Laryngeale Attacken stellen eine seltene, jedoch potenziell lebensbedrohliche Form der HAE-Attacken dar und sollten daher unter allen Umständen vermieden werden. Ob ein Patient jedoch bereits einen laryngealen Anfall erlitten hat, kann beispielsweise vom Zeitpunkt, Wirksamkeit und Compliance einer früher begonnenen Langzeitprophylaxe abhängen. Das Vorliegen einer früheren laryngealen Attacke stellt dabei keinen prognostischen Marker für die Schwere der Erkrankung oder das zukünftige Auftreten weiterer Attacken dar. Der vorliegende Unterschied spricht daher nicht gegen eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen.

Insgesamt sind die in die Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J eingeschlossenen Patientenpopulationen hinsichtlich demographischer und wesentlicher krankheitsspezifischer Charakteristika weitgehend vergleichbar. Bestehende Unterschiede –betreffen vorrangig die Berotralstat-Studie APeX-J mit nur 7 bzw. 6 Patienten pro Studienarm. Für die beobachteten Unterschiede wird kein Einfluss auf die Prognose oder den Schweregrad der Erkrankung angeschlossen. Dementsprechend schließen alle Studien ein Patientenkollektiv von ausreichender Ähnlichkeit ein.

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

Tabelle 4-67: Patientenberichtete HAE-Charakteristika zu Beginn der Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J

		VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
		Garadacimab (N = 39)	Placebo (N = 25)	Berotrastat (N = 40)	Placebo (N = 40)	Berotrastat (N = 7)	Placebo (N = 6)
Rate der HAE-Attacken in den letzten 3 Monaten vor der Screening-Phase, n (%)							
n		38	25	40	39	7	6
Mittelwert		2,9	3,1	3,1	2,9	1,97	2,50
Median		1,8	2	2,7	3,0	2,19	2,17
Min; Max		1; 10	1; 10	0,86; 6,67	1,27; 6,22	0,82; 3,94	0,89; 5,31
Alter bei der ersten Diagnose, n (%)							
Studie VANGUARD	Studie APeX-2 und APeX-J						
≤ 17 Jahre	< 12 Jahre	18 (46,2)	12 (48,0)	10 (25,0)	8 (20,0)	0	1 (16,7)
≤ 40 Jahre	12 – 17 Jahre	18 (46,2)	11 (44,0)	8 (20,0)	8 (20,0)	1 (14,3)	0
> 40 Jahre	18 – 64 Jahre	3 (7,7)	2 (8,0)	21 (52,5)	24 (60,0)	6 (85,7)	5 (83,3)
	≥ 65 Jahre	-	-	1 (2,5)	0	0	0
Vorherige LTP in den letzten 3 Monaten vor der Screening-Phase, n (%)				Jegliche vorherige LTP, n (%)			
Ja		14 (35,9)	7 (28,0)	30 (75,0)	29 (72,5)	6 (85,7)	4 (66,7)
Nein		25 (64,1)	18 (72,0)	10 (25,0)	11 (27,5)	1 (14,3)	2 (33,3)
Vorgeschichte einer laryngealen Attacke, n (%)							
Ja		21 (53,8)	17 (68,0)	26 (65,0)	34 (85,0)	4 (57,1)	5 (83,3)
Nein		18 (46,2)	8 (32,0)	14 (35,0)	6 (15,0)	3 (42,9)	1 (16,7)
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; Nb: Nicht berichtet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)							

Vergleichbarkeit des Brückenkomparators

Für den Vergleich von Garadacimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Berotralstat wurde ein indirekter Vergleich nach Bucher über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo durchgeführt. Sowohl in der VANGUARD-Studie als auch in den Studien APeX-2 und APeX-J durften die Patienten zur Behandlung der HAE-Attacken eine On-Demand-Medikation zur Behandlung der HAE-Attacken einnehmen. Die Art der Medikation wurde im elektronischen Patiententagebuch vermerkt. In allen Studien wurden die gleichen On-Demand-Medikamente eingesetzt, so dass eine Vergleichbarkeit der Studien im Placebo- und Behandlungsarm gegeben ist. In VANGUARD sowie in APeX-2 und APeX-J wurden in der Größenordnung vergleichbare Ergebnisse im Placebo-Arm beobachtet. So lag die Rate der monatlichen HAE-Attacken unter Placebo während der Behandlungsphase in der VANGUARD-Studie bei 2,01 HAE-Attacken (Tabelle 4-72) und in den Studien APeX-2 bei 2,47 und APeX-J bei 2,73 HAE-Attacken (Tabelle 4-72).

Operationalisierung der Endpunkte

Bei den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J handelt es sich um Zulassungsstudien (APeX-J nur supportiv), die in den letzten Jahren durchgeführt und von der EMA bewertet wurden. Daher bestehen große Übereinstimmungen in Bezug auf das jeweilige Studiendesign. Dies betrifft sowohl die erhobenen Endpunkte als auch deren Operationalisierung. Da zudem das Dossier der frühen Nutzenbewertung von Berotralstat als Datenquelle genutzt werden kann, liegen für einen indirekten Vergleich Ergebnisse gemäß den Anforderungen des G-BA für die erhobenen patientenrelevante Endpunkte vor.

In den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J ist der primäre Endpunkt die Anzahl von HAE-Attacken während der Behandlungsphase. Die Operationalisierung des Endpunkts Anzahl von HAE-Attacken ist zwischen den Studien vergleichbar (Abschnitt 4.2.5.2.1.3, Tabelle 4-20 und Tabelle 4-70).

Als zusätzlicher Endpunkt wird für alle Studien die Anzahl der HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase eine Bedarfsmedikation erfordern, und die Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1 ausgewertet. In den Studien wurden die Endpunkte vergleichbar operationalisiert (Abschnitt 4.2.5.2.1.3, Tabelle 4-20 und Tabelle 4-70). So wurden in den Studien dieselben On-Demand-Medikamente erlaubt und ein vergleichbarer Zeitraum der Behandlung verglichen wurde.

Darüber hinaus wurden über den Behandlungszeitraum auch Responder mit einer Abnahme der monatlichen HAE-Attackenrate im Vergleich zur Baseline um $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$, und 100% in allen drei Studien als Endpunkte erhoben. Die Operationalisierung der Responderanalysen aus den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J sowie die HAE-Attackenrate zu Baseline sind vergleichbar, so dass eine Vergleichbarkeit des Endpunkts gegeben ist.

Als weiterer Endpunkt liegt für die Studien eine Auswertung der mittelschweren und schweren HAE-Attacken vor. Eine klare Definition des Schweregrades liegt für die Studien APeX-2 und APeX-J nicht vor, die Einstufung ergibt sich aus den Berichten der Patienten und der Einschätzung des Prüfarztes. Im Gegensatz dazu wird der Schweregrad der HAE-Attacken in der VANGUARD-Studie anhand vorgegebener Kriterien definiert (Abschnitt 4.2.5.2.1.3). Insgesamt ist dennoch von einer Vergleichbarkeit auszugehen, da anzunehmen ist, dass die individuelle Einstufung des Schweregrades durch die Patienten ähnlich ist.

Der Gesundheitszustand wurde sowohl in VANGUARD-Studie als auch in den Studien APeX-2 und APeX-J mittels der VAS des EQ-5D-5L erhoben und ist damit zwischen den Studien vergleichbar operationalisiert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J jeweils mit zwei Messinstrumenten erhoben, AE-QoL und WPAI:GH. Diese sind hinsichtlich der Erhebungszeitpunkte und Validität grundsätzlich vergleichbar, im Hinblick auf die Operationalisierung zeigen sich jedoch leichte Unterschiede.

In den Studien APeX-2 und APeX-J wurde Frage 6 des WPAI:GH mittels eines MMRM-Modells berechnet. Im Gegensatz dazu wurde in der VANGUARD-Studie eine Responderanalyse für die Ergebnisse der Frage 6 des WPAI:GH durchgeführt. Eine MMRM-Analyse erfordert ein stetiges Zielkriterium, um verlässliche und interpretierbare Ergebnisse zu liefern. Bei der Auswertung der einzelnen Frage 6 des WPAI:GH kann nicht von einem (annähernd) stetigen Zielkriterium ausgegangen werden, sodass eine Auswertung mittels MMRM-Analyse aufgrund der wenig belastbaren Aussagekraft verzichtet wird.

Der AE-QoL wurde bei APeX-2 und APeX-J von allen Patienten ausgefüllt, während dieser Fragebogen in VANGUARD nur Patienten ≥ 18 Jahren vorgelegt wurde, was potenziell zu einer Verzerrung führen könnte. In VANGUARD wurde der AE-QoL jedoch nur bei 4 Patienten aufgrund der Altersgrenze nicht ausgefüllt. Im APeX-2 waren lediglich 4 Patienten unter 18 Jahre alt, bei APeX-J traf dies auf keinen Patienten zu. Aufgrund der geringen Anzahl betroffener Patienten kann der verzerrende Effekt nicht als relevant angesehen werden.

Die vergleichbare Operationalisierung des AE-QoL erlaubt einen indirekten Vergleich zwischen den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J. Für den indirekten Vergleich des AE-QoL liegen auf Seiten von Berotralstat nur Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 6 Punkten vor, die nicht mehr dem aktuell vom G-BA geforderten Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite entspricht. Da im Berotralstat-Dossier keine geeignete Responderanalyse vorliegt, wird ein Vergleich der Mittelwertdifferenzen durchgeführt. Dazu wurde ein indirekter Vergleich der kontinuierlichen Daten durchgeführt, um die Veränderung des AE-QoL über den Studienverlauf zwischen Garadacimab und Berotralstat zu betrachten.

Unerwünschte Ereignisse wurden in beiden Studien standardisiert über den gesamten randomisierten Studienzeitraum erhoben und sind damit vergleichbar.

Fazit

Die Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J sind randomisierte kontrollierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Die eingeschlossene Patientenpopulationen ist ausreichend ähnlich. Es wurden patientenrelevante Endpunkte in vergleichbaren Operationalisierungen erhoben. Entsprechend kann ein valider indirekter Vergleich durchgeführt werden.

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.

Die Auswahl der dargestellten Endpunkte für den indirekten Vergleich zwischen Garadacimab und Berotrastat erfolgt auf Basis der Verfügbarkeit der Endpunkte der Studie VANGUARD.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkte	Studien		Endpunkt für den indirekten Vergleich
	VANGUARD	APeX-2 und APeX-J	
Mortalität			
Gesamtüberleben	nein ¹	nein ²	nein
Morbidität			
Anzahl von HAE-Attacken	ja	ja	ja
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken	ja	ja	ja
Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase	ja	ja ³	ja
Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-5L VAS	ja	Ja	ja
Lebensqualität			
AE-QoL	ja	ja	ja
WPAI:GH, Frage 6	ja	ja	nein ⁴
SGART und IGART	ja	nein	nein
Verträglichkeit			
UE	ja	ja	ja ⁵
<p>¹ Während der VANGUARD-Studie wurden keine Todesfälle beobachtet, so dass keine Daten für einen indirekten Vergleich vorliegen.</p> <p>² Während der Studien APeX-2 und APeX-J wurden keine Todesfälle beobachtet, so dass keine Daten für einen indirekten Vergleich vorliegen.</p> <p>³ Nicht dargestellt ist die Anzahl der ausschließlich schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase, da diese in den Studien APeX-2 und APeX-J nicht separat berichtet wurde.</p> <p>⁴ Die Frage 6 des WPAI:GH wurden in den Studien APeX-2 und APeX-J mittels MMRM-Model dargestellt. Bei der Auswertung der einzelner Frage 6 des WPAI:GH kann nicht von einem (annähernd) stetigen Zielkriterium ausgegangen werden, sodass eine Auswertung mittels MMRM-Analyse aufgrund der wenig belastbaren Aussagekraft verzichtet wird.</p> <p>⁵ Dargestellt als Gesamtraten für jegliche UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und SUE und häufige UE nach SOC und PT</p> <p>AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); IGART: Investigator's Global Assessment of Response to Therapy; SGART: Subject's Global Assessment of Response to Therapy; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health</p>			

4.3.2.1.3.1 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten – indirekte Vergleiche auf Basis von 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.**

4.3.2.1.3.2 Morbidität

4.3.2.1.3.2.1 Anzahl von HAE-Attacken

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl der Studien	Studie	Garadacimab	Berotrastat	Placebo
1	VANGUARD	•		•
2	APeX-2 und APeX-J		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

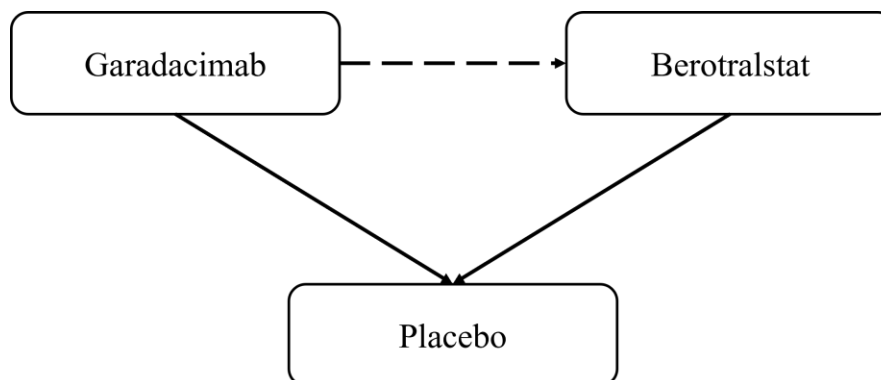


Abbildung 4-9: Netzwerk des indirekten Vergleiches Garadacimab vs. Berotrastat

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts Anzahl von HAE-Attacken

Studie	Operationalisierung
VANGUARD	siehe Tabelle 4-20

Studie	Operationalisierung
APeX-2 und APeX-J	<p>Die Operationalisierung des Endpunkts Anzahl der HAE-Attacks in den Studien APeX-2 und APeX-J wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Berotralstat ausführlich beschrieben [4] und wird im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von HAE-Attacks während der Behandlungsphase • Anzahl von HAE-Attacks, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern • Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1 <p><u>Erfassung der HAE-Attacks während der Behandlungsphase</u></p> <p>Die Patienten erhielten ein eDiary, das sie alle 24 Stunden ausfüllten, unabhängig davon, ob eine HAE-Attacke vorlag oder nicht. Wenn der Patient eine HAE-Attacke berichtete, wurden zusätzlich folgende Parameter abgefragt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anfang und Ende der HAE-Attacke • Symptome der HAE-Attacke • Anatomische Lage der HAE-Attacke (falls zutreffend) • Schweregrad • Verwendete Behandlungen und Zeitpunkte der Verabreichung • Wurde zusätzlich medizinische Hilfe in Anspruch genommen? <p>Die Studienstandorte hatten in Echtzeit Zugriff auf das eDiary, einschließlich aller Details zu den HAE-Attacks. Die aus dem eDiary und dem Gespräch mit dem Patienten gewonnenen Daten dienten dem Prüfarzt als Grundlage für die Entscheidung, die vom Patienten berichtete HAE-Attacke zu bestätigen oder abzulehnen.</p> <p>Damit eine HAE-Attacke zur Baseline-HAE-Attackenrate gezählt wurde, mussten folgende Kriterien erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die HAE-Attacke trat während der Run-In-Periode auf (14 bis 56 Tage nach Screening, beginnend mit dem Tag des Screenings). 2. Es handelt sich um eine einzelne HAE-Attacke; daher folgt per Definition der Beginn einer neuen HAE-Attacke nicht innerhalb von 48 Stunden auf das Ende der vorherigen HAE-Attacke. 3. Die HAE-Attacke musste behandelt werden, brauchte eine ärztliche Versorgung oder wurde basierend auf dem Tagebucheintrag des Patienten als funktionseinschränkend eingestuft. Kann der Patient seine täglichen Aktivitäten nicht ohne Einschränkungen durchführen (z. B. beschreibt der Patient eine mindestens geringe Einschränkung in seinen täglichen Aktivitäten während der HAE-Attacke), wird dies als funktionseinschränkend definiert. 4. Die HAE-Attacke muss als Symptom Schwellungen aufweisen. Schwellungen als Symptom, beinhalten neben sichtbaren Schwellungen auch Symptome der

Studie	Operationalisierung
	<p>ropharyngealen und abdominalen Region, welche auf innere Schwellungen hinweisen.</p> <p>5. Die HAE-Attacke wurde anderweitig vom Prüfarzt als eine HAE-Attacke bestätigt. Wenn ein Patient die Studie abbrach, wurde eine HAE-Attacke, die innerhalb von 24 Stunden nach Abbruch der Studie auftrat, noch in die Berechnung der HAE-Attackenrate einbezogen und diese 24 Stunden zählten zum Behandlungszeitraum.</p> <p><u>Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken</u></p> <p>Nach der Randomisierung bewerteten die Prüfarzte die von den Patienten berichteten HAE-Attacken als HAE-Attacken, wobei alle Symptome der Attacke eine Schwellung aufweisen mussten.</p> <p><u>Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern</u></p> <p>Zur Akutbehandlung einer HAE-Attacke konnten die nachfolgenden On-Demand-Medikamente eingesetzt werden: Icatibant, Ecallantid¹, plasmatisches oder rekombinantes C1-INH.</p> <p><u>Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1</u></p> <p>Als frei von HAE-Attacken galt ein Patient, wenn für den entsprechenden Zeitraum keine Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke dokumentiert wurde. Patienten ohne eine Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke, welche die Studie vorzeitig abbrachen, galten nicht als frei von HAE-Attacken.</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Die HAE-Attackenrate wird berechnet als die Anzahl der HAE-Attacken dividiert durch die Behandlungsdauer während des Beobachtungszeitraums. Die HAE-Attackenrate wird als Attacken pro Monat angegeben. Für die Imputation fehlender Werte in der Rate der vom Prüfarzt bestätigten HAE-Attacken, einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten, wurde eine multiple Imputation verwendet.</p> <p>Die statistische Berechnung der HAE-Attackenrate basierte auf einer negativen binomialen Regression. Für das allgemeine Modell wurde die Anzahl der vom Prüfarzt bestätigten HAE-Attacken als abhängige Variable, die Behandlung als fester Effekt und die vom Prüfarzt bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline als Kovariate verwendet. Der Logarithmus der Behandlungsdauer wurde als Offset-Variable verwendet. Die Bestimmung von RR, OR und ARR erfolgte mittels Vierfeldertafel. Die Berechnung der Hazard Ratio und andere damit verbundene Berechnungen wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als festem Effekt durchgeführt.</p>
	<p>Die Operationalisierung des Endpunkts der Studie VANGUARD und der beiden Studien APeX-2 und APeX-J ist vergleichbar und erlaubt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher.</p>
	<p>¹Ecallantid ist in Deutschland nicht zugelassen. Es liegen keine Informationen darüber vor, wie viele Patienten Ecallantid in der Akutbehandlung eingesetzt haben. In der VANGUARD-Studie ist Ecallantid ebenfalls zugelassen, so dass die Operationalisierung vergleichbar ist.</p> <p>ARR: absolute rate reduction; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); OR: odds ratio; RR: risk ratio</p>

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl von HAE-Attacken aus RCT für den indirekten Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VANGUARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-2 und APeX-J	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in den untersuchten Studien verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist in beiden Studien somit als niedrig anzusehen.

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

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.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt gemeinsam für die einzelnen Studien und den indirekten Vergleich dargestellt.

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Anzahl von HAE-Attacken im indirekten Vergleich

	VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
	Garadacimab	Placebo	Berotalstat	Placebo	Berotalstat	Placebo
Monatliche HAE-Attacken während der Behandlungsphase						
N	39	25	40	40	7	6
n (%)	39 (100)	25 (100)	40 (100)	39 (97,5) ¹	7 (100)	6 (100)
MW (SD)	0,27 (0,683)	2,01 (1,313)	1,63 (1,665)	2,47 (1,598)	1,09 (0,92)	2,73 (1,64)
Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert	0,108 [0,048; 0,242] < 0,001		Metaanalyse ² : 0,54 [0,42; 0,70] < 0,001			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotalstat						
Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert	0,200 [0,086; 0,467] 0,0002					
¹ Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation.						
² Metaanalyse der Studie APeX-2 und APeX-J						
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung						

In der VANGUARD-Studie führte die Behandlung mit Garadacimab im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Reduktion der HAE-Attacken (Rate ratio [95 %-KI]: 0,108 [0,048; 0,242], p-Wert: < 0,001). In der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J zeigte die Behandlung mit Berotalstat ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion der HAE-Attacken (Rate ratio [95 %-KI]: 0,54 [0,42; 0,70], p-Wert: < 0,001).

Der indirekte Vergleich von Garadacimab mit der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Garadacimab gegenüber Berotalstat (Rate ratio [95 %-KI]: 0,200 [0,086; 0,467], p-Wert: 0,0002). Entsprechend kann Garadacimab das Risiko einer HAE-Attacke deutlich stärker reduzieren als Berotalstat.

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern im indirekten Vergleich

	VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
	Garadacimab	Placebo	Berotalstat	Placebo	Berotalstat	Placebo
Monatliche HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern						
N	39	25	40	40	7	6
n (%)	39 (100)	25 (100)	40 (100)	39 (97,5) ¹	7 (100)	6 (100)
MW (SD)	0,23 (0,663)	1,83 (1,392)	1,44 (1,70)	2,21 (1,71)	0,81 (0,750)	2,43 (1,759)
Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert	0,088 [0,035; 0,224] < 0,001		Metaanalyse ² : 0,480 [0,35; 0,67] < 0,001			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotalstat						
Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert	0,183 [0,068; 0,491] 0,0007					
¹ Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. ² Metaanalyse der Studie APeX-2 und APeX-J HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung						

In der VANGUARD-Studie führte die Behandlung mit Garadacimab im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Reduktion der HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erforderten (Rate ratio [95 %-KI]: 0,088 [0,035; 0,224], p-Wert: < 0,001). In der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J zeigte die Behandlung mit Berotalstat eine statistisch signifikante Reduktion der HAE-Attacken (Rate ratio [95 %-KI]: 0,480 [0,35; 0,67], p-Wert: < 0,001).

Im indirekten Vergleich zwischen Garadacimab und der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Garadacimab gegenüber Berotalstat in der Reduktion der HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erforderten (Rate ratio [95 %-KI]: 0,183 [0,068; 0,491], p-Wert: 0,0007). Dementsprechend kann Garadacimab das Risiko einer HAE-Attacke, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erforderten, deutlich stärker reduzieren als Berotalstat.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1 aus RCT für indirekte Vergleiche

	VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
	Garadacimab	Placebo	Berotrastat	Placebo	Berotrastat	Placebo
Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1						
N	39	25	40	40	7	6
n (%)	39 (100)	25 (100)	40 (100)	39 (97,5) ¹	7 (100)	6 (100)
Median (Tage)	Nb	11	16	12	30	10
HR [95 %-KI] p-Wert	0,11 [0,054; 0,224] < 0,001		Metaanalyse ² : 0,68 [0,44; 1,05] 0,0816			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotrastat						
HR [95 %-KI] p-Wert	0,162 [0,07; 0,372] < 0,001					
¹ Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. ² Metaanalyse der Studie APeX-2 und APeX-J HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; Nb: Nicht berechnet; SD: Standardabweichung						

In der VANGUARD-Studie führte die Behandlung mit Garadacimab im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur ersten HAE-Attacke im Vergleich zu Placebo (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,054; 0,224], p-Wert: 0,001). Im Rahmen der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J zeigte die Behandlung mit Berotrastat ebenfalls eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten HAE-Attacke (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,44; 1,05], p-Wert: 0,0816).

Im indirekten Vergleich zwischen Garadacimab und der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Garadacimab gegenüber Berotrastat in der Verlängerung der Zeit bis zur ersten HAE-Attacke (Rate ratio [95 %-KI]: 0,162 [0,07; 0,372], p-Wert: < 0,001). Patienten, die mit Garadacimab behandelt wurden, blieben somit im Vergleich zu Berotrastat deutlich länger Attackenfrei.

Metaanalysen

Für Garadacimab liegt nur eine Studie vor. Für Berotrastat wird die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vorgelegte Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J für den indirekten Vergleich genutzt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird entsprechend keine neue Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns und der Patientencharakteristika (siehe Abschnitte siehe Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2) sind die Ergebnisse der Studien VANGUARD und APeX-2 und APeX-J vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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.

4.3.2.1.3.2.2 Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl der Studien	Studie	Garadacimab	Berotrastat	Placebo
1	VANGUARD	•		•
2	APeX-2 und APeX-J		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

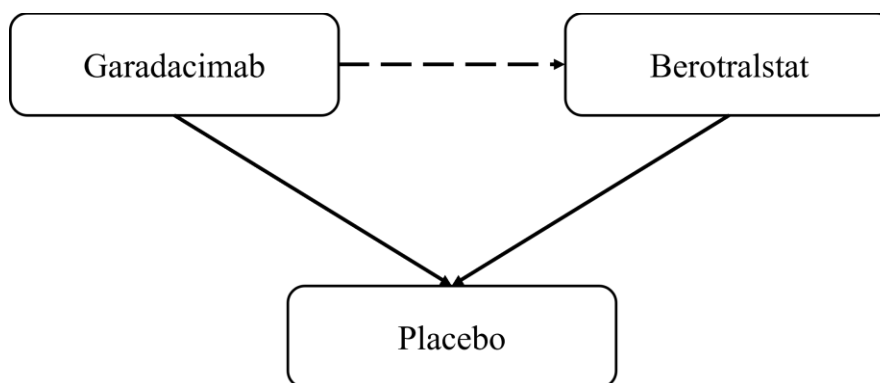


Abbildung 4-10: Netzwerk des indirekten Vergleiches Garadacimab vs. Berotrastat

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts der Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken

Studie	Operationalisierung
VANGUARD	siehe Tabelle 4-25
APeX-2 und APeX-J	Die Operationalisierung des Endpunkts Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken in den Studien APeX-2 und APeX-J wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Berotrastat ausführlich beschrieben [4] und wird im Folgenden zusammengefasst: <ul style="list-style-type: none"> Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um mindestens 50 %

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Anzahl von HAE-Attacks während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um mindestens 70 % • Reduktion der Anzahl von HAE-Attacks während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um mindestens 90 % • Reduktion der Anzahl von HAE-Attacks während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode um 100 % (Attacksfreiheit) <p>Die Operationalisierung der HAE-Attacks wurde bereits in Tabelle 4-70 ausführlich beschrieben. Im Folgenden wird zusätzlich die Berechnung der Reduktion der Anzahl der HAE-Attacks beschrieben.</p> <p>Damit eine HAE-Attacke zur Ermittlung des Anteils der Responder gezählt wurde, mussten folgende Kriterien erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die HAE-Attacke trat während der Run-In-Periode auf (14 bis 56 Tage nach Screening, beginnend mit dem Tag des Screenings). 2. Es handelt sich um eine einzelne HAE-Attacke; daher folgt per Definition der Beginn einer neuen Attacke nicht innerhalb von 48 Stunden auf das Ende der vorherigen Attacke. 3. Die HAE-Attacke muss als Symptom Schwellungen aufweisen. Schwellungen als Symptom, beinhalten neben sichtbaren Schwellungen auch Symptome der oropharyngealen und abdominalen Region, welche auf innere Schwellungen hinweisen.¹ <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Responder und Non-Responder wurden mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Ein Patient wurde als Responder eingestuft, wenn die prozentuale Reduktion der zeitnormierten HAE-Attacks jeweils über dem entsprechenden Wert von $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ oder 100% lag. Die Bestimmung von RR, OR und ARR erfolgte mittels Vierfeldertafel. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde, wurde eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen durchgeführt.</p>
	<p>Die Operationalisierung des Endpunkts der Studie VANGUARD und der beiden Studien APeX-2 und APeX-J ist vergleichbar und erlaubt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher.</p>
	<p>¹ Im Dossier für Berotralstat wird auf das Kriterium 4 (Schwellungen) verwiesen, das jedoch im Dossier selbst als Kriterium 3 aufgeführt ist. Diese mutmaßliche Ungenauigkeit wurde hier korrigiert.</p> <p>ARR: absolute rate reduction; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); OR: odds ratio; RR: risk ratio</p>

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

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken aus RCT für den indirekten Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VANGUARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-2 und APeX-J	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in den untersuchten Studien verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist in beiden Studien somit als niedrig anzusehen.

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

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.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt gemeinsam für die einzelnen Studien und den indirekten Vergleich dargestellt.

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse zur Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken während des Behandlungszeitraums im Vergleich zur Run-in-Periode aus RCT für die indirekte Vergleiche

	VANGUARD		APeX-2		APeX-J		Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotralstat
	Garadacimab (N = 39)	Placebo (N = 25)	Berotralstat (N = 40)	Placebo (N = 40)	Berotralstat (N = 7)	Placebo (N = 6)	
Reduktion von HAE-Attacken um mindestens 50 %							
n (%)	39 (100)	25 (100)	40 (100)	39 (97,5) ¹	7 (100)	6 (100)	
Responder, n (%)	37 (94,9)	8 (32,0)	23 (57,5)	10 (25,0)	4 (57,1)	0 (0)	
OR [95 %-KI] p-Wert	39,31 [7,531; 205,208] < 0,001		4,42 [1,77; 11,02] ND				8,894 [1,345; 58,79] 0,0233
RR [95 %-KI] p-Wert	2,96 [1,667; 5,274] < 0,001		2,37 [1,32; 4,26] 0,0037				1,249 [0,549; 2,84] 0,5958
RD [95 %-KI] p-Wert	0,63 [0,433; 0,824] < 0,001		0,39 [0,14; 0,63] ND				0,24 [-0,073; 0,553] 0,1334
Reduktion von HAE-Attacken um mindestens 70 %							
n (%)	39 (100)	25 (100)	40 (100)	39 (97,5) ¹	7 (100)	6 (100)	
Responder, n (%)	36 (92,3)	4 (16,0)	20 (50,0)	6 (15,0)	2 (28,6)	0 (0)	
OR [95 %-KI] p-Wert	63,00 [12,838; 309,168] < 0,001		5,54 [2,01; 15,28] ND				11,372 [1,724; 75,018] 0,0115
RR [95 %-KI] p-Wert	5,77 [2,339; 14,229] < 0,001		3,32 [1,54; 7,17] 0,0022				1,738 [0,531; 5,69] 0,361
RD [95 %-KI] p-Wert	0,76 [0,597; 0,929] < 0,001		0,32 [0,15; 0,49] ND				0,440 [0,202; 0,678] 0,0003
Reduktion von HAE-Attacken um mindestens 90 %							
n (%)	39 (100)	25 (100)	40 (100)	39 (97,5) ¹	7 (100)	6 (100)	
Responder, n (%)	29 (74,4)	2 (8)	9 (22,5)	3 (7,5)	0 (0)	0 (0)	
OR [95 %-KI] p-Wert	33,35 [6,641; 167,479] < 0,001		3,01 [0,81; 11,23] ND				11,080 [1,382; 88,824] 0,0235
RR [95 %-KI] p-Wert	9,29 [2,429; 35,570] 0,001		2,61 [0,81; 8,39] 0,1085				3,559 [0,6; 21,101] 0,1621
RD [95 %-KI] p-Wert	0,66 [0,49; 0,837] < 0,001		0,11 [-0,03; 0,24] ND				0,550 [0,33; 0,77] < 0,001
Reduktion von HAE-Attacken um mindestens 100 %							
n (%)	39 (100)	25 (100)	40 (100)	39 (97,5) ¹	7 (100)	6 (100)	
Responder, n (%)	24 (61,5)	0	2 (5)	1 (2,6)	0	0	
OR [95 %-KI] p-Wert	80,64 [4,57; 1422,092] < 0,001		1,6 [0,2; 12,98] ND				50,381 [3,376; 751,967] 0,004

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

RR [95 %-KI] p-Wert	31,85 [2,024; 501,252] 0,014	1,56 [0,21; 11,54] 0,6644	20,417 [0,676; 616,186] 0,083
RD [95 %-KI] p-Wert	0,62 [0,463; 0,768] < 0,001	0,02 [-0,06; 0,1] ND	0,6 [0,428; 0,772] < 0,001

¹ Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation.

² Metaanalyse der Studie APeX-2 und APeX-J

HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; ND: Nicht dargestellt im Dossier; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio

In der VANGUARD-Studie führte die Behandlung mit Garadacimab im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Reduktion der HAE-Attacken um mindestens 50 % und 70 % (RR [95 %-KI]: um 50 %: 2,96 [1,667; 5,274], p-Wert: 0,001; um 70 %: 5,77 [2,339; 14,229], p-Wert: 0,001; OR und RD zeigen ebenfalls signifikante Vorteile für Garadacimab). In der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J zeigte die Behandlung mit Berotralstat ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion der HAE-Attacken um mindestens 50 % und 70 % (RR [95 %-KI]: 2,37 [1,32; 4,26], p-Wert: 0,0037; 3,32 [1,54; 7,17], p-Wert: 0,0022).

Ein Unterschied zwischen den Effekten der Studien zeigt sich beim Vergleich der Reduktion um 90 % bzw. 100 %. In der VANGUARD-Studie führte die Behandlung mit Garadacimab im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Reduktion der HAE-Attacken um mindestens 90 % (RR [95 %-KI]: 9,29 [2,429; 35,570], p-Wert: 0,001; OR und RD zeigen ebenfalls signifikante Vorteile für Garadacimab). In der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J zeigte die Behandlung mit Berotralstat keine statistisch signifikante Reduktion der HAE-Attacken um mindestens 90 % (RR [95 %-KI]: 2,61 [0,81; 8,39], p-Wert: 0,1085). Darüber hinaus führte die Behandlung mit Garadacimab zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken um mindestens 100 % und zu einer Verbesserung der Attackenfreiheit (RR [95 %-KI]: 31,85 [2,024; 501,252] p-Wert: 0,014; OR und RD zeigen ebenfalls signifikante Vorteile für Garadacimab). In der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J zeigte die Behandlung mit Berotralstat keine statistisch signifikante Reduktion der HAE-Attacken um mindestens 100 % und das Erreichen der Attackenfreiheit (RR [95 %-KI]: 1,56 [0,21; 11,54], p-Wert: 0,6644).

Der indirekte Vergleich der Effekte des relativem Risikos von Garadacimab mit der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Garadacimab und Berotralstat in der Reduktion um 50 % (RR [95 %-KI]: 1,249 [0,549; 2,84], p-Wert: 0,5958;), der Reduktion um 70 % (RR [95 %-KI]: 1,738 [0,531; 5,69], p-Wert: 0,361); der Reduktion um 90 % (RR [95 %-KI]: 3,559 [0,6; 21,101], p-Wert: 0,1621) und der Reduktion um 100 % (RR [95 %-KI]: 20,417 [0,676; 616,186], p-Wert: 0,0827). Im Vergleich der OR und RD (mit Ausnahme einer Reduktion um 50 %) zeigt sich jedoch ein signifikanter Vorteil für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

Deutliche Unterschiede zwischen den Respondern zeigen sich beim Vergleich der Responder mit einer Reduktion der HAE-Attacken um 90 % und 100 %. So erreichten 74,4 % der Patienten im Garadacimab-Arm eine Reduktion um 90 % und 8 % der Patienten im Placebo-Arm. In der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J erreichten nur 19,2 % der Patienten im Berotralstat-Arm eine Reduktion um 90 % und 6,7 % der Patienten im Placebo-Arm.

Noch deutlicher ist dieser Effekt im Vergleich der Responder, die eine Reduktion um 100 % erreichen. So erreichten 61,45 % der Patienten im Garadacimab-Arm eine Reduktion um 100 % und keiner der Patienten im Placebo-Arm. In der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J erreichten nur 4,3 % der Patienten im Berotralstat-Arm und 2,2 % der Patienten im Placebo-Arm eine Reduktion um 100 %. Ein Vorteil von Garadacimab gegenüber Berotralstat zeigt sich vor allem bei der Attackenfreiheit (Reduktion um 100 %) (RR: 20,417 [0,676; 616,186], p-Wert: 0,083; OR und RD zeigen signifikante Vorteile für Garadacimab).

Metaanalysen

Für Garadacimab liegt nur eine Studie vor. Für Berotralstat wird die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vorgelegte Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J für den indirekten Vergleich genutzt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird entsprechend keine neue Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns und der Patientencharakteristika (siehe Abschnitte siehe 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2) sind die Ergebnisse der Studien VANGUARD und APeX-2 und APeX-J vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.2.3 Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl der Studien	Studie	Garadacimab	Berotralstat	Placebo
1	VANGUARD	•		•
2	APeX-2 und APeX-J		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

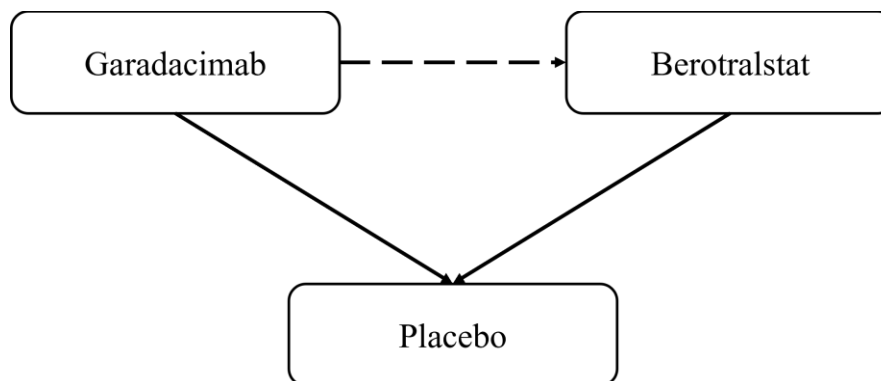


Abbildung 4-11: Netzwerk des indirekten Vergleiches Garadacimab vs. Berotralstat

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

Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunkts Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken

Studie	Operationalisierung
VANGUARD	siehe Tabelle 4-28
APeX-2 und APeX-J	<p>Die Operationalisierung des Endpunkts Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken in den Studien APeX-2 und APeX-J wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Berotralstat ausführlich beschrieben [4]. Die Rate von moderaten oder schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken basierte auf der Rate an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken und den entsprechenden Eintragungen des Patienten zur Schwere¹ der jeweiligen Attacke im eDiary. Die Operationalisierung der HAE-Attacken wurde bereits in Tabelle 4-70 ausführlich beschrieben. Im Folgenden wird zusätzlich die Berechnung der Reduktion der moderaten und schweren Anzahl der HAE-Attacken beschrieben.</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Die Rate von moderaten oder schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken wird berechnet als die Anzahl der moderaten oder schweren HAE-Attacken dividiert durch die Behandlungsdauer während des Beobachtungszeitraums. Die HAE-Attackenrate wird als Attacken pro Monat angegeben. Für die Imputation der fehlenden Werte bei der Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten wurde eine multiple Imputation verwendet.</p> <p>Die statistische Berechnung der moderaten oder schweren HAE-Attackenrate basierte auf einer negativen binomialen Regression. Für das allgemeine Modell wurde die Anzahl der moderaten oder schweren HAE-Attacken als abhängige Variable, die Behandlung als fester Effekt und die vom Prüfarzt bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline als Kovariate verwendet. Der Logarithmus der Behandlungsdauer wurde als Offset-Variable verwendet. Die Bestimmung von RR, OR und ARR erfolgte mittels Vierfeldertafel.</p>
	<p>Es besteht eine gewisse Unsicherheit auf Grund der unklaren Operationalisierung des Schweregrades der HAE-Attacken in den Studien APeX-2 und APeX-J. Diese Unsicherheit könnte jedoch eine mögliche Verzerrung dieses Endpunkts darstellen. Dennoch wird insgesamt von einer Vergleichbarkeit der Operationalisierung des Endpunkts innerhalb der Studie VANGUARD und der beiden Studien APeX-2 und APeX-J ausgegangen, was einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher erlaubt.</p>
	<p>¹ Das Dossier enthält keine Details zur Klassifizierung des Schweregrads der HAE-Attacken. Es wird von einer individuellen Einstufung des Schweregrads durch die Patienten ausgegangen.</p> <p>ARR: absolute rate reduction; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); OR: odds ratio; RR: risk ratio</p>

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

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

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken aus RCT für den indirekten Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VANGUARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-2 und APeX-J	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in den untersuchten Studien verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist in beiden Studien somit als niedrig anzusehen.

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

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.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt gemeinsam für die einzelnen Studien und den indirekten Vergleich dargestellt.

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken im indirekten Vergleich

	VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
	Garadacimab	Placebo	Berotalstat	Placebo	Berotalstat	Placebo
Monatliche moderate und schwere HAE-Attacken während der Behandlungsphase						
N	39	25	40	40	7	6
n (%)	39 (100)	25 (100 %)	40 (100)	39 (97,5) ¹	7 (100)	6 (100)
MW (SD)	0,13 (0,296)	1,35 (1,166)	0,82 (0,783)	1,24 (1,198)	0,73 (0,689)	0,72 (0,339)
Rate Ratio [95 %-KI]	0,064 [0,0238; 0,1701] < 0,001		Metaanalyse ² : 0,73 [0,51; 1,05] 0,0875			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotalstat						
Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert	0,088 [0,031; 0,25] < 0,001					
¹ Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation.						
² Metaanalyse der Studie APeX-2 und APeX-J						
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung						

In der VANGUARD-Studie führte die Behandlung mit Garadacimab im Vergleich zu Placebo zu einer statistisch signifikanten Reduktion der moderaten und schweren HAE-Attacken (Rate ratio [95 %-KI]: 0,064 [0,0238; 0,1701], p-Wert: < 0,001). In der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J zeigte die Behandlung mit Berotalstat keine statistisch signifikante Reduktion der moderaten und schweren HAE-Attacken (Rate ratio [95 %-KI]: 0,73 [0,51; 1,05], p-Wert: 0,0875).

Der indirekte Vergleich von Garadacimab mit der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Garadacimab gegenüber Berotalstat, wobei die Einteilung des Schweregrades bei Garadacimab vermutlich strengeren Kriterien unterliegt als die patientenbasierte Beurteilung in den Studien zu Berotalstat (Rate ratio [95 %-KI]: 0,088 [0,031; 0,25], p-Wert: < 0,001).

Metaanalysen

Für Garadacimab liegt nur eine Studie vor. Für Berotalstat wird die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vorgelegte Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J für den indirekten Vergleich genutzt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird entsprechend keine neue Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns und der Patientencharakteristika (siehe Abschnitte siehe 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2) sind die Ergebnisse der Studien VANGUARD und APeX-2 und APeX-J vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.2.4 Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-83: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl der Studien	Studie	Garadacimab	Berotrastat	Placebo
1	VANGUARD	•		•
2	APeX-2 und APeX-J		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

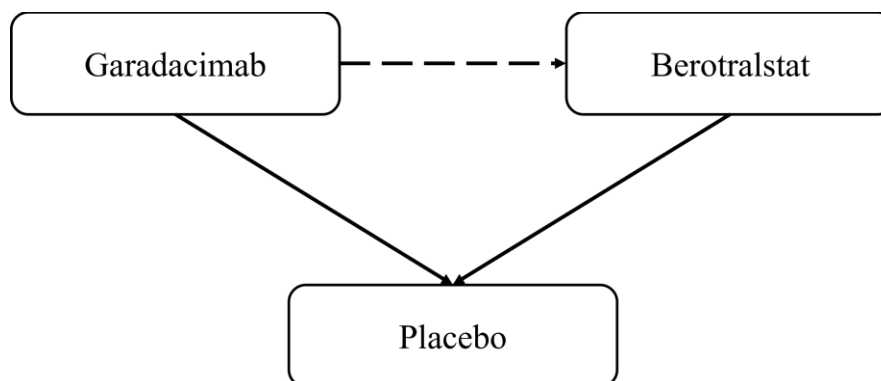


Abbildung 4-12: Netzwerk des indirekten Vergleiches Garadacimab vs. Berotrastat

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand EQ-5D-5L VAS

Studie	Operationalisierung
VANGUARD	siehe Tabelle 4-31

Studie	Operationalisierung
APeX-2 und APeX-J	<p>Die Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D-5L VAS in den Studien APeX-2 und APeX-J wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Berotralstat ausführlich beschrieben [4] und wird im Folgenden zusammengefasst:</p> <p>In den Studien APeX-2 und APeX-J wurde der EQ-5D-5L VAS verwendet, um den Gesundheitszustand der Patienten abzubilden, indem die Patienten Fragen zu ihrem Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) beantworteten.</p> <p>Die Erhebung wurde wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des Gesundheitszustandes zu Baseline gemäß EQ-5D-5L VAS in Woche 24 <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Die statistische Berechnung der Veränderung gegenüber der Baseline erfolgte mittels MMRM. Für das allgemeine Modell wurden der VAS-Wert zu Baseline, die Behandlung, die Studienvsiste, und eine Interaktionsvariable zwischen Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte definiert. Der Patient wurde als zufälliger Effekt in das Modell aufgenommen.</p>
Die Operationalisierung des Endpunkts der Studie VANGUARD und der beiden Studien APeX-2 und APeX-J ist vergleichbar und erlaubt einen indirekten Vergleich.	
EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); MMRM: Mixed Model Repeated Measures	

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

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

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) aus RCT für den indirekten Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VANGUARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-2 und APeX-J	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in den untersuchten Studien verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende

Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist in beiden Studien somit als niedrig anzusehen.

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

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.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt gemeinsam für die einzelnen Studien und den indirekten Vergleich dargestellt.

Tabelle 4-86: Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) im indirekten Vergleich – MMRM-Analyse zum Studienende

	VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
	Garadacimab	Placebo	Berotrastat	Placebo	Berotrastat	Placebo
EQ-5D-5L VAS						
N	39	25	40	40	7	6
n (%)	39 (100)	25 (100)	40 (100)	39 (97,5) ¹	7 (100)	6 (100)
LS-Mean (SD)³	6,12 (1,31)	-6,94 (1,67)	2,7 (1,80)	3,3 (1,83)	8,4 (4,67)	-3,6 (5,06)
LSMD³ [95 % KI] p-Wert	14,99 [9,800; 20,180] <0,001 ³		Metaanalyse ² :0,62 [-4,280; 5,510] 0,8049			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotrastat						
LSMD³ [95 % KI] p-Wert	14,37 [7,236; 21,504] < 0,001					
Hedges' g [95 %-KI]	0,85 [0,404; 1,290]					
¹ Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation.						
² Metaanalyse der Studie APeX-2 und APeX-J						
³ Basierend auf einem MMRM- Model mit der Baseline, die Behandlungsgruppe, die Visite und eine Interaktionsvariable zwischen Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte definiert.						
KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung						

In der VANGUARD-Studie führte die Behandlung mit Garadacimab im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung des Gesundheitszustandes, ermittelt über den EQ-5D-5L VAS (LS-Mean [95 %-KI]: 14,99 [9,80; 20,18], p-Wert: <0,001). In der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J zeigte die Behandlung mit Berotrastat keine signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes, ermittelt über den EQ-5D-5L VAS (LS-Mean [95 %- KI]: 0,62 [-4,280; 5,510], p-Wert: 0,8049).

Der indirekte Vergleich von Garadacimab mit der Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J zeigte einen statistisch signifikanten und klinische relevante Vorteil von Garadacimab gegenüber Berotrastat bei der Verbesserung des Gesundheitszustandes, ermittelt über den EQ-5D-5L VAS (LS-Mean [95 %- KI]: 14,37 [7,236; 21,504], p-Wert: < 0,001, Hedges' g [95 %-KI] 0,85 [0,404; 1,290]).

Metaanalysen

Für Garadacimab liegt nur eine Studie vor. Für Berotrastat wird die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vorgelegte Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J für den indirekten Vergleich genutzt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird entsprechend keine neue Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns und der Patientencharakteristika (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2) sind die Ergebnisse der Studien VANGUARD und APeX-2 und APeX-J vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.2.1.3.3.1 AE-QoL

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl der Studien	Studie	Garadacimab	Berotrastat	Placebo
1	VANGUARD	•		•
2	APeX-2 und APeX-J		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

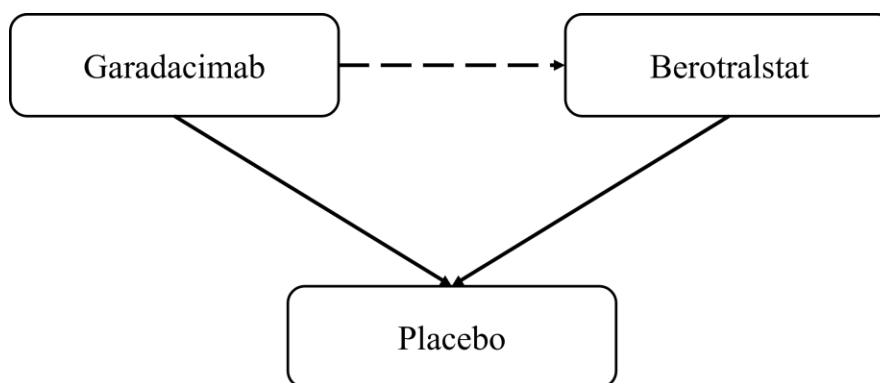


Abbildung 4-13: Netzwerk des indirekten Vergleiches Garadacimab vs. Berotrastat

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts AE-QoL

Studie	Operationalisierung
VANGUARD	siehe Tabelle 4-38. Dargestellt ist die Veränderung des AE-QoL im Vergleich zur Baseline.

Studie	Operationalisierung
APeX-2 und APeX-J	<p>Die Operationalisierung des Endpunkts AE-QoL in den Studien APeX-2 und APeX-J wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Berotralstat ausführlich beschrieben [4] und wird im Folgenden zusammengefasst:</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien APeX-2 und APeX-J mit dem AE-QoL-Instrument erhoben. Der AE-QoL besteht aus 17 Fragen zu 4 Domänen (Funktion, Fatigue/Stimmung, Angst/Scham und Ernährung) und erfasst sowohl die allgemeine Lebensqualität als auch die Beeinträchtigung des Patienten durch spezifische HAE-Symptome. Im Rahmen der Studien wurde der AE-QoL Tag 1 und Tag 168 erhoben.</p> <p>Die Bewertung der Lebensqualität erfolgt als prozentualer Mittelwert der maximal möglichen Punktzahl für jede Domäne bzw. für den gesamten Fragebogen mit einer maximalen Punktzahl von 100 [15]. Der AE-QoL-Gesamtscore setzt sich aus den Mittelwerten aller Items der jeweiligen Domäne zusammen. Die Gesamtpunktzahl und die Punktzahlen der einzelnen Domänen werden in Prozentwerte (0-100 %) umgerechnet. In den Studien APeX-2 und APeX-J wurde keine Altersgrenze für den AE-QoL festgelegt.</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Für den indirekten Vergleich werden die Mittelwertdifferenzen zwischen Studienende und Baseline für den Gesamtwert und die Werte der einzelnen Domänen der AE-QoL mittels MMRM berechnet. Für das allgemeine Modell mit HAE-Attackenrate zu Baseline wurden der AE-QoL zu Baseline, die Behandlung, die Visite und eine Interaktionsvariable aus Visite und Behandlung als feste Effekte definiert. Die Auswertung erfolgt unter Angabe der Effektschätzer die LSMD und das Hedges' g.</p>
	<p>Für den indirekten Vergleich des AE-QoL liegen auf Seiten von Berotralstat nur Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 6 Punkten vor, die nicht mehr dem aktuell vom G-BA geforderten Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite entspricht. Da im Berotralstat-Dossier keine geeignete Responderanalyse vorliegt, wird ein Vergleich der Mittelwertdifferenzen durchgeführt. Es wird ein indirekter Vergleich der Veränderung des AE-QoL im Vergleich zur Baseline mittels MMRM dargestellt.</p> <p>Der AE-QoL wurde in APeX-2 und APeX-J von allen Patienten ausgefüllt, während dieser Fragebogen in VANGUARD nur von Patienten ≥ 18 Jahren vorgelegt wurde, was potenziell zu einer Verzerrung führen könnte. In VANGUARD wurde der AE-QoL jedoch nur bei 4 Patienten aufgrund der Altersgrenze nicht ausgefüllt. Im APeX-2 waren lediglich 4 Patienten unter 18 Jahre alt, bei APeX-J traf dies auf keinen Patienten zu. Aufgrund der geringen Anzahl betroffener Patienten kann der verzerrende Effekt nicht als relevant angesehen werden.</p>
	<p>AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); MMRM: Mixed Model Repeated Measures; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio</p>

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

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

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Anzahl von AE-QoL aus RCT für den indirekten Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VANGUARD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-2 und APeX-J	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in den untersuchten Studien verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist in beiden Studien somit als niedrig anzusehen.

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

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.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt gemeinsam für die einzelnen Studien und den indirekten Vergleich dargestellt.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für AE-QoL - Mittelwertdifferenzen zwischen Studienende und Baseline im indirekten Vergleich – MMRM-Analyse zum Studienende

	VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
	Garadacimab	Placebo	Berotralsat	Placebo	Berotralsat	Placebo
N	35	23	40	40	7	6
n (%)	32 (91,43)	19 (82,61)	38 (95)	36 (90) ¹	7 (100)	6 (100)
Funktion						
LS-Mean [KI] zum Studienende	6,56 [-1,608; 14,738]	41,23 [30,948; 51,519]	-21,97 [ND]	-13,00 [ND]	-14,77 [ND]	-1,51 [ND]
LSMD [95 %-KI] p-Wert	-37,20 [-49,42; -24,98] < 0,001 ³		Metaanalyse ² : -9,64 [-18,6; -0,68] 0,035			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotralsat						
LSMD [95 %-KI] p-Wert	-27,56 [-42,71; -12,41] < 0,001					
Hedges' g [95 %-KI]	-0,82 [-1,287; -0,345]					
Fatigue/Stimmung						
LS-Mean [KI] zum Studienende	15,28 [7,109; 23,446]	39,23 [29,019; 49,446]	-12,67 [ND]	-10,53 [ND]	-3,21 [ND]	2,91 [ND]
LSMD [95 %-KI] p-Wert	-18,23 [-30,39; -6,07] 0,004 ³		Metaanalyse ² : -2,63 [-11,31; 6,04] 0,552			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotralsat						
LSMD [95 %-KI] p-Wert	-15,60 [-30,54; -0,66] 0,041					
Hedges' g [95 %-KI]	-0,47 [-0,928; -0,009]					
Angst/Scham						
LS-Mean [KI] zum Studienende	16,44 [8,591; 24,290]	48,11 [38,315; 57,897]	-16,24 [ND]	-11,15 [ND]	-32,57 [ND]	-4,36 [ND]
LSMD [95 %-KI] p-Wert	-28,27 [-39,51; -17,02] < 0,001 ³		Metaanalyse ² : -8,17 [-17,42; 1,08] 0,084			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotralsat						
LSMD³ [95 %-KI] p-Wert	-20,10 [-34,661; -5,54] 0,007					
Hedges' g [95 %-KI]	-0,62 [-1,083; -0,156]					
Ernährung						
LS-Mean [KI] zum Studienende	8,05 [-1,248; 17,338]	28,12 [16,552; 39,698]	-9,96 [ND]	-7,39 [ND]	-4,30 [ND]	2,94 [ND]
LSMD [95 %-KI] p-Wert	-18,00 [-29,48; -6,52] 0,003 ³		Metaanalyse ² : -2,98 [-11,68; 5,71] 0,502			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotralsat						
LSMD [95 %-KI] p-Wert	-15,02 [-29,42; -0,62] 0,041					

Hedges' g [95-%-KI]	-0,47 [-0,927; -0,009]					
Gesamtscore						
LS-Mean [KI] zum Studienende	12,71 [5,813; 19,615]	41,20 [32,598; 49,803]	-15,78 [ND]	-10,95 [ND]	-17,13 [ND]	0,13 [ND]
LSMD [95 %-KI] p-Wert	-25,95 [-35,61; -16,29] 0,001 ³		Metaanalyse ² : -6,21 [-13,34; 0,92] 0,088			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotrastat						
LSMD [95 %-KI] p-Wert	-19,74 [-31,75; -7,73] < 0,001					
Hedges' g [95-%-KI]	-0,74 [-1,206; -0,270]					
¹ Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. ² Metaanalyse der Studie APeX-2 und APeX-J ³ Basierend auf einem MMRM- Model mit der Baseline, die Behandlungsgruppe, die Visite und eine Interaktionsvariable zwischen Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte definiert. KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least squares mean difference; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten gesamt; SD: Standardabweichung; ND: Nicht dargestellt						

Der indirekte Vergleich der Veränderung des AE-QoL Gesamtscores über den Studienverlauf zeigt einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Garadacimab gegenüber Berotrastat (LSMD: -19,74 [-31,75; -7,73]; p-Wert: < 0,001; Hedges' g: -0,74 [-1,206; -0,270]). Dieser Vorteil der Garadacimab-Behandlung gegenüber einer Therapie mit Berotrastat zeigt sich auch in den einzelnen Domänen (LSMD Funktion: -27,56 [-42,71; -12,41]; p-Wert: < 0,001, LSMD Fatigue/Stimmung: -15,60 [-30,54; -0,66]; p-Wert: 0,041, LSMD Angst/Scham: -20,10 [-34,661; -5,54]; p-Wert: 0,007, LSMD Ernährung: -15,02 [-29,42; -0,62]; p-Wert: 0,041). Die Werte des Hedges' g sind dabei für die Domänen Funktion sowie Angst/Scham im klinisch relevanten Bereich.

Metaanalysen

Für Garadacimab liegt nur eine Studie vor. Für Berotrastat wird die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vorgelegte Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J für den indirekten Vergleich genutzt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird entsprechend keine neue Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns und der Patientencharakteristika (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2) sind die Ergebnisse der Studien VANGUARD und APeX-2 und APeX-J vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.4 Verträglichkeit

4.3.2.1.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-91: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl der Studien	Studie	Garadacimab	Berotrastat	Placebo
1	VANGUARD	•		•
2	APeX-2 und APeX-J		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

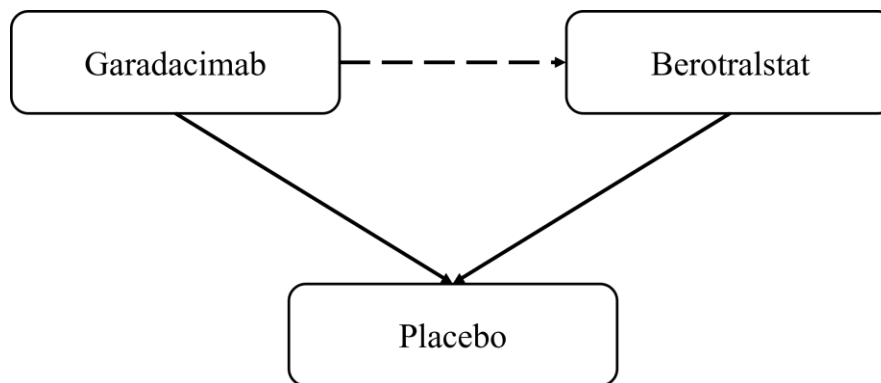


Abbildung 4-14: Netzwerk des indirekten Vergleiches Garadacimab vs. Berotrastat

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

Tabelle 4-92: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
VANGUARD	siehe Tabelle 4-46

Studie	Operationalisierung
APeX-2 und APeX-J	<p>Die Operationalisierung der Unerwünschte Ereignisse in den Studien APeX-2 und APeX-J wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Berotralstat ausführlich beschrieben [4] und wird im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE • Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten • Anzahl der Patienten mit UE (nach PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse (Ausschlag) • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE (gemäß Schweregrad) • Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC, Schweregrad 1), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten • Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC, Schweregrad 2), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten • Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC, Schweregrad 3/4), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten • Anzahl der Patienten mit UE (nach PT, Schweregrad 1), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten • Anzahl der Patienten mit UE (nach PT, Schweregrad 2), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten • Anzahl der Patienten mit UE (nach PT, Schweregrad 3/4), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten • Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE • Anzahl der Patienten mit SUE (nach SOC), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten • Anzahl der Patienten mit SUE (nach PT), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten • Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von UE <p>Die UE wurden gemäß MedDRA Version 19.1 kodiert. Nicht-schwerwiegende behandlungsbedingte Ausschläge wurden als UE von besonderem Interesse angesehen. Die Einteilung gemäß Schweregrad erfolgte anhand der von der DMID erstellten: Grad 1 (mild), Grad 2 (moderat), Grad 3/4 (schwer/lebensbedrohlich). Wurden bei einem Patienten mehrere Ereignisse beobachtet, die demselben PT zugeordnet werden konnten, so wurde das gemäß DMID schwerste und vom Prüfarzt als stärkstes mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehende Ereignis dem PT zugeordnet.</p>
	<p>Die Operationalisierung des Endpunkts der Studie VANGUARD und der beiden Studien APeX-2 und APeX-J ist vergleichbar und erlaubt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher. Die Klassifizierung des Schweregrades der UE ist vergleichbar mit den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J.</p>
	<p>DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>

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

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

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in der Studie VANGUARD mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
VANGUARD						
Jegliche UE (Gesamtraten und nach SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere UE (Gesamtraten und nach SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUE (Gesamtraten und nach SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-2 und APeX-J						
Jegliche UE (Gesamtraten und nach SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere UE (Gesamtraten und nach SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUE (Gesamtraten und nach SOC und PT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse						

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine weiteren Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte in den untersuchten Studien verblindet und eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende

Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist in beiden Studien somit als niedrig anzusehen.

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

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.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt gemeinsam für die einzelnen Studien und den indirekten Vergleich dargestellt.

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Unerwünschten Ereignisse – Gesamtraten aus RCT für indirekte Vergleiche

	VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
	Garadacimab	Placebo	Berotrastat	Placebo	Berotrastat	Placebo
N	39	25	40	40	7	6
Jegliche UE						
n (%)	25 (64,1)	15 (60,0)	34 (85,0)	30 (76,9)	7 (100)	6 (100)
OR [95 %-KI] p-Wert	1,190 [0,423; 3,347] 0,743		1,65 [0,55; 4,97] ND			
RR [95 %-KI] p-Wert	1,068 [0,718;1,589] 0,744		1,07 [0,9; 1,26] 0,4492			
RD [95 %-KI] p-Wert	0,041 [-0,203; 0,285] 0,742		0,06 ¹ [-0,08; 0,2] ND			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotrastat						
OR [95 %-KI] p-Wert	0,721 [0,159; 3,266] 0,6715					
RR [95 %-KI] p-Wert	0,998 [0,648; 1,536] 0,9932					

RD [95 %-KI] p-Wert	-0,019 [-0,3; 0,262] 0,8947					
Schwere UE						
n (%)	1 (2,6)	0	1 (2,5)	4 (10,3)	0	1 (16,7)
OR [95 %-KI] p-Wert	1,987 [0,078; 50,710] 0,678		0,230 [0,040; 1,490] ND			
RR [95 %-KI] p-Wert	1,950 [0,083; 46,068] 0,679		0,260 [0,040; 1,500] ND			
RD [95 %-KI] p-Wert	0,026 [-0,024; 0,075] 0,311		-0,08 [-0,19; 0,02] ND			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotrastat						
OR [95 %-KI] p-Wert	8,639 [0,212; 352,784] 0,2546					
RR [95 %-KI] p-Wert	7,5 [0,196; 286,372] 0,2783					
RD [95 %-KI] p-Wert	0,106 [-0,01; 0,222] 0,0735					
SUE						
n (%)	1 (2,6)	0	0	3 (7,7)	0	0
OR [95 %-KI] p-Wert	1,987 [0,078; 50,710] 0,678		0,129 [0,006; 2,578] 0,180		ND ²	
RR [95 %-KI] p-Wert	1,950 [0,083; 46,068] 0,679		0,139 [0,007; 2,613] 0,188			
RD [95 %-KI] p-Wert	0,026 [-0,024; 0,075] 0,311		-0,075 ¹ [-0,169; 0,018] 0,116			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotrastat						
OR [95 %-KI] p-Wert	15,403 [0,182; 1300,743] 0,227					
RR [95 %-KI] p-Wert	14,029 [0,185; 1065,759] 0,2319					
RD [95 %-KI] p-Wert	0,101 [-0,005; 0,207] 0,0613					
¹ Es wird davon ausgegangen, dass die Vorzeichen der RD in den Angaben im Dossier von Berotrastat fälschlicherweise umgekehrt sind. Diese wurden für den indirekten Vergleich entsprechend korrigiert. ² EsIm Dossier von Berotrastat wurde keine Metaanalyse der SUE aus den Studien APeX-2 und APeX-J durchgeführt [4]. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit UE; N: Anzahl der Patienten gesamt; ND: Nicht dargestellt im Dossier; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio						

Im indirekten Vergleich sind Garadacimab und Berotrastat vergleichbar, sowohl hinsichtlich jeglicher UE (RR = 0,998 [0,648; 1,536], p-Wert: 0,9932), moderater und schwerer UE (RR = 7,5 [0,196; 286,372], p-Wert: 0,2783) als auch SUE (RR = 14,029 [0,185; 1065,759], p-Wert: 0,2319).

Tabelle 4-95: Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC und PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten

	VANGUARD		APeX-2		APeX-J	
	Garadacimab	Placebo	Berotrastat	Placebo	Berotrastat	Placebo
N	39	25	40	40	7	6
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
n (%)	13 (33,3)	7 (28)	18 (45,0)	20 (51,3)	3 (42,9)	4 (66,7)
OR [95 %-KI] p-Wert	1,286 [0,429; 3,854] 0,656		0,71 [0,31; 1,61] ND			
RR [95 %-KI] p-Wert	1,190 [0,551; 2,570] 0,656		0,83 ¹ [0,55; 1,27] ND			
RD [95 %-KI] p-Wert	0,053 [-0,177; 0,283] 0,649		-0,09 [-0,29; 0,11] ND			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotrastat						
OR [95 %-KI] p-Wert	1,811 [0,459; 7,145] 0,396					
RR [95 %-KI] p-Wert	1,434 [0,597; 3,444] 0,420					
RD [95 %-KI] p-Wert	0,143 [-0,162; 0,448] 0,358					
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
n (%)	8 (20,5)	5 (20,0)	20 (50,0)	16 (41)	4 (57,1)	2 (33,3)
OR [95 %-KI] p-Wert	1,032 [0,296; 3,606] 0,961		1,56 [0,68; 3,57] ND			
RR [95 %-KI] p-Wert	1,026 [0,378; 2,783] 0,960		1,27 ¹ [0,81; 2,01] ND			
RD [95 %-KI] p-Wert	0,005 [-0,196; 0,207] 0,960		0,11 [-0,09; 0,31] ND			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotrastat						
OR [95 %-KI] p-Wert	0,662 [0,148; 2,965] 0,589					
RR [95 %-KI] p-Wert	0,808 [0,27; 2,419] 0,703					
RD [95 %-KI] p-Wert	-0,105 [-0,389; 0,179] 0,469					
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
n (%)	5 (12,8)	5 (20,0)	6 (15,0)	7 (17,9)	1 (14,3)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] p-Wert	0,588 [0,151; 2,285] 0,444		0,93 [0,3; 2,87] ND			
RR [95 %-KI] p-Wert	0,641 [0,206; 1,991] 0,442		0,93 ¹ [0,36; 2,41] ND			
RD [95 %-KI] p-Wert	-0,072 [-0,260; 0,117] 0,456		0 [-0,15; 0,15] ND			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotrastat						
OR [95 %-KI] p-Wert	0,632 [0,108; 3,699] 0,611					

RR [95 %-KI] p-Wert	0,689 [0,157; 3,028] 0,622					
RD [95 %-KI] p-Wert	-0,072 [-0,313; 0,169] 0,558					
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
n (%)	4 (10,3)	9 (36,0)	2 (5,0)	5 (12,8)	1 (14,3)	0 (0,0)
OR [95 %-KI] p-Wert	0,203 [0,054; 0,759] 0,013		0,55 [0,12; 2,52] ND			
RR [95 %-KI] p-Wert	0,285 [0,098; 0,827] 0,021		0,59 ¹ [0,14; 2,38] ND			
RD [95 %-KI] p-Wert	-0,257 [-0,468; -0,047] 0,017		-0,05 [-0,17; 0,06] ND			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotrastat						
OR [95 %-KI] p-Wert	0,369 [0,049; 2,771] 0,333					
RR [95 %-KI] p-Wert	0,483 [0,082; 2,845] 0,421					
RD [95 %-KI] p-Wert	-0,207 [-0,447; 0,033] 0,091					
SOC: Erkrankungen des Nervensystems						
n (%)	4 (10,3)	4 (16,0)	6 (15,0)	4 (10,3)	1 (14,3)	1 (16,7)
OR [95 %-KI] p-Wert	0,600 [0,136; 2,656] 0,501		1,39 [0,41; 4,78] ND			
RR [95 %-KI] p-Wert	0,641 [0,176; 2,333] 0,500		1,33 ¹ [0,45; 3,9] ND			
RD [95 %-KI] p-Wert	-0,057 [-0,230; 0,115] 0,514		0,04 [-0,1; 0,18] ND			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotrastat						
OR [95 %-KI] p-Wert	0,432 [0,063; 2,967] 0,393					
RR [95 %-KI] p-Wert	0,482 [0,089; 2,596] 0,396					
RD [95 %-KI] p-Wert	-0,097 [-0,319; 0,125] 0,392					
PT: Kopfschmerzen						
n (%)	3 (7,7)	4 (16,0)	4 (10,0)	2 (5,1)	0 (0,0)	1 (16,7)
OR [95 %-KI] p-Wert	0,438 [0,089; 2,147] 0,303		1,31 [0,28; 6,26]			
RR [95 %-KI] p-Wert	0,481 [0,117; 1,970] 0,309		1,27 ¹ [0,3; 5,37]			
RD [95 %-KI] p-Wert	-0,083 [-0,249; 0,083] 0,327		0,03 [-0,08; 0,14]			
Indirekter Vergleich von Garadacimab vs. Berotrastat						
OR [95 %-KI] p-Wert	0,334 [0,036; 3,091] 0,334					
RR [95 %-KI] p-Wert	0,379 [0,05; 2,85] 0,346					
RD [95 %-KI] p-Wert	-0,113 [-0,312; 0,086] 0,266					
¹ Es wird davon ausgegangen, dass die Vorzeichen der RD in den Angaben im Dossier von Berotrastat						

fälschlicherweise umgekehrt sind. Diese wurden für den indirekten Vergleich entsprechend korrigiert.
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit UE; N: Anzahl der Patienten gesamt; ND: Nicht dargestellt im Dossier; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio

Bei der Betrachtung häufiger UE jeglichen Schweregrads nach SOC und PT zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Garadacimab und Berotralstat.

Ein indirekter Vergleich der schweren UE und SUE wurde nicht durchgeführt, da diese Ereignisse nur in Einzelfällen auftraten.

Insgesamt zeigen sich beim indirekten Vergleich der Verträglichkeitsprofile von Garadacimab und Berotralstat keine statistisch signifikanten Unterschiede. Rein numerisch zeigt sich für den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein Unterschied mit deutlich mehr Ereignissen unter Berotralstat (APeX-2-Studie: 50 % der Patienten im Berotralstat-Arm und 41 % im Placebo-Arm; APeX-J-Studie: 57,1 % der Patienten im Berotralstat-Arm und 33 % im Placebo-Arm) als unter Garadacimab (VANGUARD-Studie: 20,5 % der Patienten im Garadacimab-Arm und 20 % im Placebo-Arm).

Metaanalysen

Für Garadacimab liegt nur eine Studie vor. Für Berotralstat wird die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vorgelegte Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J für den indirekten Vergleich genutzt. Im Rahmen des vorliegenden Dokuments wird entsprechend keine neue Metaanalyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf der Grundlage des Studiendesigns und der Patientencharakteristika (siehe Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.2.1.2) sind die Ergebnisse der Studien VANGUARD und APeX-2 und APeX-J vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.1.3.5 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 4.3.1.3.1.2.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die in Tabelle 4-68 indirekt verglichenen Endpunkte dargestellt. Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm statistisch nicht signifikant ist, sind in einem separaten Anhang des vorliegenden Moduls 4 dargestellt (Anhang 4-G). Um zu beurteilen, ob eine Effektmodifikation vorliegt, wurde für jede Subgruppenanalyse post-hoc ein Interaktions-p-Wert berechnet. Gemäß IQWiG-Methodenpapier gilt ein Test dann als signifikant, wenn der Interaktions-p-Wert $< 0,05$ ist. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen bei nicht statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert

werden entsprechend in Modul 4 in Anhang 4-G abgelegt. Die folgenden Subgruppen wurden analysiert:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Europa vs. Rest of the World)

Ein indirekter Vergleich der Subgruppe Alter konnte aufgrund der unterschiedlichen Definition der Gruppe nicht durchgeführt werden. Diese wurde im Dossier von Berotralstat als Altersgruppe <18 Jahre, 18 - 65 Jahre und > 65 Jahre definiert. In der Studie VANGUARD wurde keine Subgruppe nach Alter präspezifiziert, so dass post hoc das mediane Alter der Patientenpopulation (< 41 Jahre) als Gruppeneinteilung gewählt wurde. Eine Einteilung des HAE in verschiedene Schweregrade ist nicht üblich, daher wurden keine speziellen Subgruppenanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-96: Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt im indirekten Vergleich

Endpunkt¹	Geschlecht	Region
Anzahl von HAE-Attacken während der Behandlungsphase	0,269	0,192
Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern	0,244	0,174
Reduktion von HAE-Attacken um mindestens 50 %	0,700	0,539
Reduktion von HAE-Attacken um mindestens 70 %	0,19	0,818
Reduktion von HAE-Attacken um mindestens 90 %	0,415	0,882
Reduktion von HAE-Attacken um mindestens 100 %	0,379	0,553
Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase	0,930	0,490
Jegliche UE – Gesamtraten	0,123	0,568

¹ Im Dossier zu Berotralstat wurde keine Subgruppenanalysen der Mittelwertdifferenzen zwischen Studienende und Baseline durchgeführt, so dass ein indirekter Vergleich nicht möglich war.
 AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); IGART: Investigator's Global Assessment of Response to Therapy ; PT: Preferred Term; SGART: Subject's Global Assessment of Response to Therapy; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health

Im indirekten Vergleich zwischen Garadacimab und Berotralstat wurde kein signifikanter Interaktionsterm in den Subgruppenanalysen beobachtet. Somit liegen keine relevanten Effektmodifikationen vor.

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).

Studie VANGUARD

- Publikation [27]
- Studienbericht [21]
- Studienprotokoll und SAP [10, 28]

Studie APeX-2

- Publikation [39]
- Nutzenbewertung von Berotralstat Modul 4 A [4]

Studie APeX-J

- Publikation [40]
- Nutzenbewertung von Berotralstat Modul 4 A [4]

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 4-97: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-100: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4.3.1.3.1.2.

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 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

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.

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Garadacimab für Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit). Als zVT für Garadacimab wurde vom G-BA die „Routine-Prophylaxe mit C1-INH oder Lanadelumab oder Berotralstat“ bestimmt [1]. Das HAE ist vor allem durch wiederkehrende schmerzhafte HAE-Attacken gekennzeichnet [2]. HAE-Attacken stellen ein zentrales Symptom der Erkrankung dar, sind potenziell lebensbedrohlich und führen zu starken physischen und psychischen Belastungen der Patienten. Dementsprechend ist die HAE-Attackenrate bzw. die Reduktion der HAE-Attacken der wesentliche Morbiditätsendpunkt zur Bewertung des Zusatznutzens von Garadacimab.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, da direkte Vergleichsstudien im Anwendungsgebiet des HAE nicht vorliegen. Die für einen adjustierten indirekten Vergleich relevanten Studien wurden über eine systematische Literaturrecherche mit vorab definierten Ein- bzw. Ausschlusskriterien identifiziert. Von den vom G-BA benannten, gleichermaßen zweckmäßigen, Optionen wurde Berotralstat (Orladeyo®) als zVT gewählt, um den Zusatznutzen zu quantifizieren. In der Literaturrecherche wurde deshalb nach RCT mit Garadacimab und/oder Berotralstat gesucht, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen werden können. Dabei wurden ausschließlich randomisierte und kontrollierte Studien (Evidenzstufe Ib) herangezogen, die grundsätzlich eine hohe Aussagesicherheit aufweisen.

Die identifizierten Studien erlauben im indirekten Vergleich eine Bewertung und Quantifizierung des Zusatznutzens. Grundlage dafür ist das niedrige Verzerrungspotenzial aller eingeschlossenen Studien, die große Ähnlichkeit der Studien und die Erhebung vergleichbar operationalisierter, patientenrelevanter Endpunkte (siehe folgende Absätze).

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo durchgeführt. Hierfür wurden die Studien VANGUARD (Garadacimab) sowie die Metaanalyse von APeX-J und APeX-2 (Berotralstat) herangezogen. In der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen Studie VANGUARD wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Garadacimab von Patienten mit HAE ab einem Alter von ≥ 12 Jahren versus Placebo untersucht [3]. Für Berotralstat ist die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der zulassungsbegründenden placebo-kontrollierten Phase-III-Studien APeX-2 und APeX-J (publiziert im Dossier zu Berotralstat) in den indirekten Vergleich einbezogen worden [4]. Die Studienpopulationen entsprechen jeweils der Zielpopulation von Garadacimab als auch der in VANGUARD eingeschlossenen Patientenpopulation. In den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J wurden vergleichbare patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben.

VANGUARD

In die Studie VANGUARD wurden 64 erwachsene Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit HAE eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:2 randomisiert und entweder dem aktiven Garadacimab-Arm (39 Patienten) oder dem Placebo-Arm (25 Patienten) zugeteilt. Alle randomisierten Patienten erhielten im Garadacimab-Arm zulassungskonform eine Initialdosis von 400 mg gefolgt von einer monatlichen subkutanen Gabe von 200 mg Garadacimab und im Placebo-Arm eines im Aussehen identischen Placebos. Bei Auftreten akuter HAE-Attacken sollten Patienten in beiden Behandlungsarmen zusätzlich mit On-Demand-Medikamenten behandelt werden. Diese Akutbehandlung erfolgte entsprechend dem deutschen Versorgungsstandard. Nach Beendigung der Studie konnten die Patienten an der Open-label Extensionsstudie (CSL312_3002) teilnehmen.

Metaanalyse der Studien APeX-2 und APeX-J

Die beiden Studien APeX-2 und APeX-J sind randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase-III-Studien im Parallelgruppendesign. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Berotralstat wurde eine Metaanalyse der Schwesterstudien APeX-2 und APeX-J vorgelegt [4]. In beiden Studien wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarme Berotralstat 110 mg (APeX-2: 41 Patienten; APeX-J: 6 Patienten), Berotralstat 150 mg (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 7 Patienten) und Placebo (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 6 Patienten) randomisiert. Für die Metaanalyse wurde jeweils die 24-wöchige Behandlungsphase der Studien APeX-2 und APeX-J in der zulassungsrelevanten Dosierung von 150 mg berücksichtigt. Als Datenquelle für den indirekten Vergleich in diesem Dossier werden die Angaben aus dem Dossier der Nutzenbewertung von Berotralstat herangezogen [4].

Ähnlichkeit der Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J

Das wesentliche Kriterium für die Durchführbarkeit indirekter Vergleiche ist die Validität (niedriges Verzerrungspotenzial) und die ausreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien. Beide Aspekte wurden für die zugrunde liegenden Studien VANGUARD, APeX-2

und APeX-J geprüft (siehe Abschnitt 4.2.5.6.2.1). Im Ergebnis sind die Studien von hoher Aussagesicherheit und die Ähnlichkeitsannahme wird als gegeben bewertet:

- Die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien sind randomisierte, kontrollierte Studien, mit einer 24- (APeX-2 und APeX-J) bzw. 26-wöchigen (VANGUARD) Studienphase mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial.
- Die demografischen und wesentlichen krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen als auch zwischen den eingeschlossenen Studien hinreichend ausbalanciert. Dabei sind die Patientencharakteristika, z. B. in Bezug auf den Anteil weiblicher Patienten und der Abstammung zwischen VANGUARD und APeX-2 ähnlicher als zwischen den beiden Berotralstat-Studien APeX-2 und APeX-J. Die Studie APeX-J ist den anderen beiden Studien trotz leichter Abweichungen sehr ähnlich, sie ist für die Zulassung von Berotralstat nur supportiv gewesen und die Patientenpopulation ist mit 7 bzw. 6 Patienten pro Arm sehr klein – die Unterschiede werden als vernachlässigbar eingestuft.
- In allen drei Studien war Placebo der Komparator, der als gemeinsamer Brückenkomparator für die indirekten Vergleiche verwendet werden kann und somit einen methodisch robusten und einen adäquaten Vergleich ermöglicht. Eine Bedarfsbehandlung von HAE-Attacken – entsprechend der Routineversorgung in Deutschland – war möglich. Die in der jeweiligen Placebogruppe monatliche durchschnittliche Attackenrate von 2,01 (VANGUARD), 2,47 (APeX-2) und 2,73 (APeX-J) wird als ausreichend vergleichbar eingestuft.
- Die in den Studien erhobenen Endpunkte, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, zeigen eine hohe Übereinstimmung in ihrer Operationalisierung. Dies ermöglicht insbesondere indirekte Vergleiche der HAE-Endpunkte, die mit mehreren Operationalisierungen erfasst wurden. Todesfälle sind in den Studien nicht berichtet worden. Die Lebensqualität wurde in beiden Studien mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen AE-QoL erfasst, der Gesundheitszustand wurde über den validierten Fragebogen EQ-5D-5L VAS erhoben und die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach den üblichen Standards für Zulassungsstudien. Damit ist ein Vergleich in mehreren Endpunktkategorien 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.

In Tabelle 4-103 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Garadacimab gegenüber der ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Berotrastat für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

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

Tabelle 4-103: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich der Studie VANGUARD und der Metaanalyse der Studien APeX- 2 und APeX-J. Ergänzend werden die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Garadacimab mit Placebo aus der VANGUARD-Studie dargestellt.

Endpunkt	Studie VANGUARD Garadacimab vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Indirekter Vergleich Garadacimab vs. Berotralstat Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl von HAE-Attacken			
Anzahl von HAE-Attacken	Rate Ratio: 0,108 [0,048; 0,242] < 0,001	Rate Ratio: 0,200 [0,086; 0,467] 0,0002	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern	Rate Ratio: 0,088 [0,035; 0,224] < 0,001	Rate Ratio: 0,183 [0,068; 0,491] 0,0007	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1	HR: 0,11 [0,054; 0,224] < 0,001	HR: 0,162 [0,07; 0,372] < 0,001	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken im Vergleich zur Baseline um prädefinierte Schwellenwerte			
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um mindestens 50 %	RR: 2,96 [1,667; 5,274] < 0,001 OR: 39,31 [7,531; 205,208] < 0,001 RD: 0,63 [0,433; 0,824] < 0,001	RR: 1,249 [0,549; 2,84] 0,5958 OR: 8,894 [1,345; 58,79] 0,0233 RD: 0,24 [-0,073; 0,553] 0,1334	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um mindestens 70 %	RR: 5,77 [2,339; 14,229] < 0,001 OR: 63,00 [12,838; 309,168] 0,001 RD: 0,76 [0,597; 0,929] < 0,001	RR: 1,738 [0,531; 5,69] 0,361 OR: 11,372 [1,724; 75,018] 0,0115 RD: 0,440 [0,202; 0,678] 0,0003	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um mindestens 90 %	RR: 9,29 [2,429; 35,570] < 0,001 OR: 33,35 [6,641; 167,479] < 0,001 RD: 0,66 [0,49; 0,837] < 0,001	RR: 3,559 [0,6; 21,101] 0,1621 OR: 11,080 [1,382; 88,824] 0,0235 RD: 0,550 [0,33; 0,77] < 0,001	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Reduktion der Anzahl von HAE-Attacken um 100 % (Attackenfreiheit)	RR: 31,85 [2,024; 501,252] 0,014 OR: 80,64 [4,57; 1422,092] < 0,001 RD: 0,62 [0,463; 0,768] < 0,001	RR: 20,417 [0,676; 616,186] 0,0827 OR: 50,381 [3,376; 751,967] 0,004 RD: 0,6 [0,428; 0,772] < 0,001	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

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

Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken			
Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken	Rate Ratio: 0,064 [0,0238; 0,1701] < 0,001	Rate Ratio: 0,088 [0,031; 0,25] < 0,001	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
Anzahl von schweren HAE-Attacken	Rate Ratio: 0,157 [0,0545; 0,4549] < 0,001		
Gesundheitszustand EQ-5D-5L VAS			
Veränderung des EQ-5D-5L VAS im Studienverlauf	LSMD:14,99 [9,800; 20,180] < 0,0013	LSMD:14,37 [7,236; 21,504] < 0,001 Hedges' g: 0,85 [0,404; 1,290]	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Veränderung des AE-QoL zur Baseline mit einer Responseschwelle von mindestens 15 % der Skalenspannweite			
Responderanalyse des AE-QoL Gesamtscore zum Studienende	RR: 3,02 [1,343; 6,805] 0,008 OR: 6,90 [2,054; 23,184] < 0,001 RD: 0,44 [0,209; 0,670] < 0,001		
Mittelwertdifferenzen des AE-QoL zwischen Studienende und Baseline			
Veränderung des AE-QoL Gesamtscore im Studienverlauf	LSMD: -25,95 [-35,61; -16,29] < 0,001	LSMD: -19,74 [-31,75; -7,73] < 0,001 Hedges' g: -0,74 [-1,206; -0,270]	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Veränderung des WPAI:GH ¹ zur Baseline mit einer Responseschwelle von mindestens 15 % der Skalenspannweite			
Responderanalyse des WPAI:GH zum Studienende	RR: 11,19 [1,599; 78,273] 0,015 OR: 20,84 [2,539; 171,079] < 0,001 RD: 0,44 [0,262; 0,624] < 0,001		
SGART und IGART, zum Studienende mit einer Responseschwelle von mindestens 15 % der Skalenspannweite			
Responder des SGART zum Studienende	RR: 5,26 [1,782; 15,546] 0,003 OR: 13,46 [3,377; 53,667] < 0,001 RD: 0,53 [0,332; 0,734] < 0,001		
Responder des IGART zum Studienende	RR: 9,14 [2,408; 34,696] 0,001 OR: 40,69 [7,849; 210,913] < 0,001 RD: 0,71 [0,537; 0,879] < 0,001		

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

Verträglichkeit			
Jegliche UE	RR: 1,068 [0,718;1,589] 0,744 OR: 1,190 [0,423; 3,347] 0,743 RD: 0,041 [-0,203; 0,285] 0,742	RR: 0,998 [0,648; 1,536] 0,9932 OR: 0,721 [0,159; 3,266] 0,6715 RD: -0,019 [-0,3; 0,262] 0,8947	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE	RR: 1,950 [0,083; 46,068] 0,679 OR: 1,987 [0,078; 50,710] 0,678 RD: 0,026 [-0,024; 0,075] 0,311	RR: 7,5 [0,196; 286,372] 0,2783 OR: 8,639 [0,212; 352,784] 0,2546 RD: 0,106 [-0,01; 0,222] 0,0735	Zusatznutzen nicht belegt
SUE	RR: 1,950 [0,083; 46,068] 0,679 OR: 1,987 [0,078; 50,710] 0,678 RD: 0,026 [-0,024; 0,075] 0,311	RR: 14,029 [0,185; 1065,759] 0,2319 OR: 15,403 [0,182; 1300,743] 0,227 RD: 0,101 [-0,005; 0,207] 0,0613	Zusatznutzen nicht belegt
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	Es traten keine Ereignisse auf		
UE von besonderem Interesse	Es traten keine Ereignisse auf		
<p>¹Die Frage 6 des WPAI:GH wurden in den Studien APeX-2 und APeX-J mittels MMRM-Model dargestellt. Bei der Auswertung der einzelner Frage 6 des WPAI:GH kann nicht von einem (annähernd) stetigen Zielkriterium ausgegangen werden, sodass eine Auswertung mittels MMRM-Analyse aufgrund der wenig belastbaren Aussagekraft verzichtet wird.</p> <p>AE-QoL: Angioedema Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); HR: Hazard Ratio; IGART: Investigator’s Global Assessment of Response to Therapy ; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least squares mean difference; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; OR: odds ratio; RD: risk difference; RR: risk ratio; SGART: Subject’s Global Assessment of Response to Therapy; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WPAI:GH: Work Productivity and Activity Impairment: General Health</p>			

Mortalität

In den Studien VANGUARD, APeX-2 und APeX-J ist kein Patient verstorben.

Morbidität

Das HAE ist vor allem durch wiederkehrende schmerzhafte HAE-Attacken gekennzeichnet [2]. Patienten mit HAE leiden unter diesen HAE-Attacken und den möglichen Folgen und erfahren zum Teil erhebliche Einschränkungen in ihrem täglichen Leben [5]. Obwohl HAE-Attacken nur zeitlich begrenzt auftreten, sind sie stark beeinträchtigend, können tödlich sein und verursachen hohe persönliche sowie wirtschaftliche Belastungen [5-7]. Lebensgefährlich kann es werden, wenn sich Ödeme im Bereich der oberen Atemwege insbesondere des Kehlkopfes bilden und somit die Atmung beeinträchtigen. Eine wirksame prophylaktische Behandlung sollte HAE-Attacken reduzieren, die Lebensqualität verbessern und Todesfälle verhindern. Gemäß der internationalen WAO/EAACI-Leitlinie ist das wichtigste Behandlungsziel die Krankheitskontrolle durch das Erreichen einer Attackenfreiheit und eine Normalisierung des Lebens der Patienten [6]. In diesem Dossier werden daher verschiedene Operationalisierungen von HAE-Attacken untersucht.

Der Endpunkt Anzahl von HAE-Attacken wird über verschiedene Operationalisierungen ausgewertet. Dabei zeigt Garadacimab Vorteile gegenüber Berotralstat in der Anzahl von HAE-Attacken insgesamt (Rate Ratio: 0,200 [0,086; 0,467], p-Wert: 0,0002), in der Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern (Rate Ratio: 0,183 [0,068; 0,491]; p-Wert: 0,0007) und bei der Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1 (HR: 0,162 [0,07; 0,372]; p-Wert: < 0,001). Somit ergibt sich für **alle Operationalisierungen des Endpunkts Anzahl von HAE-Attacken ein statistisch signifikanter Vorteil und eine klinisch relevante Verbesserung von Garadacimab gegenüber Berotralstat** (Tabelle 4-1). Garadacimab senkt die Häufigkeit von HAE-Attacken deutlich. Daraus resultiert ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

Ebenso liegen **statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Garadacimab für die Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken** vor (Rate Ratio: 0,088 [0,031; 0,25]; p-Wert: < 0,001). Da diese zweifellos als schweres Symptom zu werten sind, ergibt sich nach IQWiG-Methodik ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

Weitere Auswertungen zur Reduktion der HAE-Attacken im Vergleich zur Baseline zeigen einen signifikanten Vorteil von Garadacimab gegenüber Placebo (VANGUARD-Studie). Im indirekten Vergleich erreichen wesentlich mehr Patienten eine Reduktion von HAE-Attacken um 90 % bzw. eine Attackenfreiheit (Reduktion um 100 %) gegenüber der Baseline. Der beobachtete Unterschied im Vergleich zu Berotralstat ist deutlich: **die Behandlung mit Garadacimab führt bei 61,5 % der Patienten zu einer vollständigen Freiheit von Attacken**, im Vergleich zu 0 % in der Placebo-Gruppe. Die Behandlung mit **Berotralstat führt nur bei 5 % (APeX-2) bzw. 0 % (APeX-J) zu einer vollständigen Freiheit von Attacken**

im Studienzeitraum. Es zeigt sich ein deutlicher Vorteil im Vergleich der RR und ein signifikanter Vorteil der OR für Garadacimab in Bezug auf die Reduktion um 50 % (RR: 1,249 [0,549; 2,84] 0,5958; OR: 8,894 [1,345; 58,79] 0,0233; RD: 0,24 [-0,073; 0,553] 0,1334); die Reduktion um 70 % (RR: 1,738 [0,531; 5,69] 0,361; OR: 11,372 [1,724; 75,018] 0,0115; RD: 0,440 [0,202; 0,678] 0,0003), die Reduktion um 90 % (RR: 3,559 [0,6; 21,101] 0,1621; OR: 11,080 [1,382; 88,824] 0,0235; RD: 0,550 [0,33; 0,77] < 0,001) und die Reduktion um 100 % – Attackenfreiheit (RR: 20,417 [0,676; 616,186] 0,0827; OR: 50,381 [3,376; 751,967] 0,004; RD: 0,6 [0,428; 0,772] < 0,001). Daraus resultiert ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

Die Wirkung von Garadacimab auf die Reduktion von HAE-Attacken schlägt sich auch in der Selbsteinschätzung der Patienten ihres Gesundheitszustands nieder. So ergibt sich im indirekten Vergleich für die **VAS des EQ-5D-5L zum Studienende ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Garadacimab** (LSMD: 14,37 [7,236; 21,504]; p-Wert: < 0,001, Hedges' g: 0,85 [0,404; 1,290]). Auch daraus resultiert ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der VANGUARD-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem krankheitsspezifischen Fragebogen AE-QoL erfasst. Dabei wurde ein signifikanter Vorteil im Gesamtscore des AE-QoL mit einer signifikanten Verbesserung von mindestens 15 Punkten erreicht (RR: 3,02 [1,343; 6,805]; p-Wert: 0,008). Dieser Vorteil zeigt sich auch in den einzelnen Domänen, für die ebenfalls ein deutlicher Vorteil für Garadacimab belegt werden kann. In der VANGUARD-Studie zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil von Garadacimab gegenüber Placebo bei der Auswertung der Veränderung der AE-QoL-Werte im Vergleich zur Baseline, sowohl im Gesamtscore (LSMD: -25,95 [-35,61; -16,29]; p-Wert: < 0,001) als auch in den Scores der einzelnen Domänen (LSMD Funktion: -37,20 [-49,42; -24,98]; p-Wert: < 0,001; LSMD Fatigue/Stimmung: -18,23 [-30,39; -6,07]; p-Wert: 0,004, LSMD Angst/Scham -28,27 [-39,51; -17,02]; p-Wert: < 0,001, LSMD Ernährung: -18,00 [-29,48; -6,52]; p-Wert: 0,003). Die von den Patienten berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität hat sich durch die Behandlung mit Garadacimab deutlich verbessert.

Der indirekte Vergleich der Veränderung des **AE-QoL Gesamtscores über den Studienverlauf zeigt einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von Garadacimab gegenüber Berotralstat** (LSMD: -19,74 [-31,75; -7,73]; p-Wert: < 0,001; Hedges' g: -0,74 [-1,206; -0,270]). Dieser Vorteil der Garadacimab-Behandlung gegenüber einer Therapie mit Berotralstat zeigt sich auch in den einzelnen Domänen (LSMD Funktion: -27,56 [-42,71; -12,41]; p-Wert: < 0,001, LSMD Fatigue/Stimmung: -15,60 [-30,54; -0,66]; p-Wert: 0,041, LSMD Angst/Scham: -20,10 [-34,661; -5,54]; p-Wert: 0,007, LSMD Ernährung: -15,02 [-29,42; -0,62]; p-Wert: 0,041). Aus diesen Ergebnissen resultiert ebenfalls ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Garadacimab gegenüber Berotralstat.

Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen der Studie VANGUARD zeigte Garadacimab ein sehr gutes Sicherheitsprofil, signifikante Unterschiede zu Placebo wurden nicht beobachtet. UE von besonderem Interesse und UE, die zum Abbruch der Behandlung führten, wurden gar nicht beobachtet. Nur bei einem Patienten trat ein schweres bzw. schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf, es handelt sich um einen Patienten mit HAE-Attacke, der zur Beobachtung für eine Nacht stationär aufgenommen wurde. Auch bei detaillierter Analyse von UE nach SOC und PT zeigen sich keine Auffälligkeiten. Im indirekten Vergleich mit Berotralstat ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Rein numerisch zeigt sich für den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ ein Unterschied mit deutlich mehr Ereignissen unter Berotralstat im Vergleich zu Garadacimab.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Zusatznutzen von Garadacimab gegenüber der zVT Berotralstat lässt sich anhand des vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs quantifizieren und leitet sich aus statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen von Garadacimab in mehreren patientenrelevanten Endpunkten ab.

Die gemäß IQWiG Methodenpapier 7.0 wesentlichen Voraussetzungen für die Berücksichtigung des vorliegenden indirekten Vergleichs sind gegeben [8]:

- Der indirekte Vergleich ist auf die interessierende Fragestellung insgesamt ausgerichtet
- Es liegt ein adäquater gemeinsamer Brückenkomparator (Placebo) zur Adjustierung vor
- Die einbezogenen, qualitativ hochwertigen RCT weisen vergleichbare Design- und Strukturmerkmale auf
- Die jeweiligen Patientenpopulationen weisen eine hohe Ähnlichkeit auf

Die signifikant bessere Wirksamkeit von Garadacimab gegenüber der zVT Berotralstat zeigt sich insbesondere daran, dass die Anzahl an krankheitsdefinierenden HAE-Attacken deutlich reduziert ist. Der signifikante Morbiditätsvorteil zeigt sich konsistent über die Endpunkte Rate der HAE-Attacken, HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern, Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1, sowie Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken. Zudem ist der Anteil der Patienten, die eine Attackenfreiheit erreichen (61,5 %) unter Garadacimab deutlich höher als bei Berotralstat (5 %). Die stärkere Kontrolle der Erkrankung spiegelt sich auch in einer signifikanten Verbesserung des von den Patienten berichteten Gesundheitszustandes (EQ-5D-5L VAS) wider. Der beträchtliche Zusatznutzen in der Morbidität bildet sich direkt in einem für die Patienten spürbaren Effekt auf ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität (AE-QoL) ab. Garadacimab zeigt keine signifikanten Unterschiede zu Placebo im Sicherheitsprofil, auch im indirekten Vergleich mit Berotralstat ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Todesfälle sind weder in der Garadacimab-Studie, noch in den Berotralstat-Studien aufgetreten.

Zusammenfassend stehen die beträchtlichen Vorteile in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität keinen nachteiligen Effekten gegenüber.

Die Ergebnisse der Studie VANGUARD belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Garadacimab und werden durch die laufende Open-Label-Extension-Studie nachhaltig bestätigt [9]. In die Open-Label-Extension-Studie wurden Patienten aus der Phase-III-Studie VANGUARD (n = 57), aus der Phase-II-Studie (n = 35) sowie neu aufgenommene Patienten (n = 69) eingeschlossen.

Im Datenschnitt (Februar 2023) mit einer medianen Beobachtungsdauer von 13,8 Monaten zeigte sich bei den mit Garadacimab behandelten Patienten (n = 161) eine signifikante Reduktion der mittleren HAE-Attackenrate um 95 % im Vergleich zur Run-in-Phase. Darüber hinaus waren 60 % der Patienten (n = 161) weiterhin attackenfrei und profitierten von einem anhaltenden Schutz vor HAE-Attacken. Die Patienten berichteten über eine Verringerung der Attackenhäufigkeit und eine Verbesserung ihrer Lebensqualität. Darüber hinaus bestätigt die Open-Label-Extension-Studie von Garadacimab ein gutes Verträglichkeitsprofil mit überwiegend milden und moderaten unerwünschten Ereignissen und nur wenigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (n = 3). Diese Ergebnisse unterstreichen die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Garadacimab, der neue Wirkstoff bietet den Patienten eine Perspektive auf ein Leben mit weniger Einschränkungen und mehr Normalität.

Weiterhin wird die sehr gute vergleichende Wirksamkeit von Garadacimab auch im Kontext einer Netzwerk-Metaanalyse (NMA) bestätigt, in der Garadacimab (Phase-II-Studie und Phase-III-Studie VANGUARD) mit C1-INH Berinert[®] (Phase-III-Studie COMPACT), Cinryze (Phase-III-Studie Change), Lanadelumab (Phase-III-Studie HELP-03) und Berotralstat (Phase-III-Studie APeX-2, und Phase-III-Studie APeX-J) verglichen wurde (CSL Behring, data on file). Es wurden dabei nur zugelassene Dosierungen berücksichtigt und ein Bayes'sches Netzwerk verwendet.

In der NMA wurden die folgenden Endpunkte analysiert, um die Wirksamkeit der Behandlungen zu beurteilen: Anzahl der HAE-Attacken, Anzahl der HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern, Anzahl der moderaten und schweren HAE-Attacken, Reduktion von HAE-Attacken um 100 % (Attackenfreiheit), Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) und Veränderung der AE-QoL gegenüber der Baseline.

Garadacimab zeigte in der NMA sowohl gegenüber Cinryze[®] als auch Berinert[®] einen statistischen Vorteil im Endpunkt Anzahl der HAE-Attacken. Darüber hinaus zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Garadacimab gegenüber Berinert[®] hinsichtlich der Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken. Gegenüber Lanadelumab wurden ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Garadacimab berechnet (je nach Lanadelumab-Dosierung in verschiedenen Morbiditätsendpunkten bzgl. der Reduktion von HAE-Attacken, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AE-QoL)). Für den Endpunkt Anzahl mittelschwerer und schwerer HAE-Attacken zeigte Garadacimab ebenfalls einen statistisch signifikanten

Vorteil gegenüber Lanadelumab bei 2-wöchiger Gabe. Im Vergleich zu Lanadelumab bei 4-wöchiger Gabe zeigte Garadacimab eine statistisch signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Endpunkte Anzahl der HAE-Attacken, Anzahl der HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern, und Anzahl mittelschwerer und schwerer Attacken sowie der Veränderung der AE-QoL gegenüber der Baseline. Garadacimab zeigte in der NMA einen signifikanten Vorteil gegenüber Berotralstat für die Endpunkte Anzahl der HAE-Attacken, Anzahl der HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern, Anzahl der mittelschweren und schweren HAE-Attacken. Statistisch signifikante Nachteile ergaben sich nicht.

Die Ergebnisse der Langzeitdaten und der NMA unterstützen den für Garadacimab gezeigten Vorteil sowohl über eine längere Behandlungsdauer als auch in einem breiteren Therapievergleich. Damit zeigen alle vorhandenen Daten konsistent den für die Nutzenbewertung von Garadacimab auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleiches nach Bucher abgeleiteten Zusatznutzen gegenüber der zVT Berotralstat.

In der Gesamtschau ergibt sich für Garadacimab auf Basis des indirekten Vergleichs gegenüber der zVT Berotralstat ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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 4.4.1 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 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit wiederkehrenden HAE-Attacken, für die eine routinemäßige Prophylaxe in Frage kommt	beträchtlich

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.

Die vom G-BA im Beratungsgespräch festgelegte zVT lautet „Routineprophylaxe mit C1-INH oder Lanadelumab oder Berotralstat“. Da keine Studien vorliegen, die Garadacimab und eine der zVT-Optionen direkt vergleichen, wurde im vorliegenden Dossier ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. mit qualitativ hochwertigen und vergleichbaren RCTs durchgeführt [22]. Die Eignung der Studien wird detailliert in den Abschnitten 4.2.5, 4.3.2.1.2 und 4.3.2.1.3 dargelegt. Dementsprechend liegen Daten aus hochwertigen Studien zu patientenrelevanten Endpunkten gegenüber einem gemeinsamen Brückenkomparator und zu einer vergleichbaren Patientenpopulation vor. Damit sind die Voraussetzungen für die Berücksichtigung des indirekten Vergleichs zur Quantifizierung des Zusatznutzens gegeben. Die Studien zeigen deutliche Effekte, die die Wirksamkeit der Therapien belegen. Im indirekten Vergleich sind statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zu erkennen, die die Überlegenheit von Garadacimab gegenüber Berotralstat belegen.

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 2005¹⁶, Molenberghs 2010¹⁷). 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 2006¹⁸) 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 2006¹⁹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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

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.

¹⁶ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁷ 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.

¹⁸ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

¹⁹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-042 Garadacimab zur Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren - VERTRAULICH.
2. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. (2019): Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo Journal International*; 28(1):16-29.
3. CSL Behring GmbH (2024): Andembry; Fachinformation. Stand: 02.2025 [Zugriff: 19.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. BioCryst Ireland Limited (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Berotralstat (ORLADEYO®), Modul 4 A. [Zugriff: 09.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4855/2021_06_03_Modul4A_Berotralstat.pdf.
5. Banerji A (2013): The burden of illness in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 111(5):329-36.
6. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. (2022): The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*; 77(7):1961-90.
7. Lumry WR, Settipane RA (2020): Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc*; 41(Suppl 1):S08-S13.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden - Version 7.0. [Zugriff: 30.10.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
9. Reshef A, Hsu C, Katelaris CH, Li PH, Magerl M, Yamagami K, et al. (2024): Long-term safety and efficacy of garadacimab for preventing hereditary angioedema attacks: Phase 3 open-label extension study. *Allergy*;
10. CSL Behring GmbH (2020): Clinical study protocol - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of CSL312 (garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema, Version 2.0 - VERTRAULICH.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Lanadelumab. [Zugriff: 11.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2915/2019-02-01_Nutzenbewertung-G-BA_Lanadelumab-D-420.pdf.
12. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) (2019): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-

- Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 30.09.2022]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 18. Juli 2019, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2019 B2, in Kraft getreten am 17. August 2022. [Zugriff: 04.10.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden - Ripretinib (Vorgangsnummer 2022-01-01-D-782). [Zugriff: 22.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5383/2022-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ripretinib-D-782.pdf.
 15. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, et al. (2012): Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*; 67(10):1289-98.
 16. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM (1993): The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*; 4(5):353-65.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Mepolizumab; Verfahrensnummer D-748. [Zugriff: 25.10.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8517/2022-05-19_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-748_TrG.pdf.
 18. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. (2018): Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 6(5):1733-41 e3.
 19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin). [Zugriff: 11.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7417/2021-04-01_AM-RL-XII_Durvalumab_nAWG_D-589_TrG.pdf.
 20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sotorasib (Neubewertung nach Fristablauf: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie). [Zugriff: 11.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9698/2023-08-03_AM-RL-XII_Sotorasib_D-913_TrG.pdf.
 21. CSL Behring GmbH (2022): Clinical study report - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of CSL312 (garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema, Version 3.0 - VERTRAULICH.

22. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*; 50(6):683-91.
23. CSL Behring GmbH (2021): CSL312_3001 - CSL312 (Garadacimab) in the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks (NCT04656418). Stand des Eintrags: 29.06.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04656418>
24. CSL Behring GmbH (2021): CSL312_3001 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy and safety of subcutaneous administration of CSL312 (garadacimab) in the prophylactic treatment of hereditary angioedema (2020-000570-25). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000570-25
25. CSL Behring GmbH (2020): CSL312_3001 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy and safety of subcutaneous administration of CSL312 (garadacimab) in the prophylactic treatment of hereditary angioedema (EUCTR2020-000570-25-DE). Stand des Eintrags: 08.08.2022. [Zugriff: 03.01.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000570-25-DE>
26. CSL Behring GmbH (2020): 2020-000570-25, CSL312_3001 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema, (NCT04656418). Stand des Eintrags: 23.01.2023. [Zugriff: 03.01.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04656418>
27. Craig TJ, Reshef A, Li HH, Jacobs JS, Bernstein JA, Farkas H, et al. (2023): Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 401(10382):1079-90.
28. CSL Behring GmbH (2021): Statistical Analysis Plan - A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of CSL312 (garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema, Version 1.0 - VERTRAULICH.
29. BioCryst Pharmaceuticals (2018): BCX7353-302 - Efficacy and Safety Study of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in HAE (NCT03485911). Stand des Eintrags: 26.06.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03485911>
30. BioCryst Pharmaceuticals Inc BCX7353-302 - A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in (2017-003966-29). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29
31. BioCryst Pharmaceuticals Inc (2018): BCX7353-302 - A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema - APEX-2- EUCTR2017-003966-29-IE (EUCTR2017-003966-29-IE). Stand des Eintrags: 17.09.2018. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003966-29-IE>

32. BioCryst Pharmaceuticals Inc (2018): BCX7353-302 - A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema - APEX-2- EUCTR2017-003966-29-BG (EUCTR2017-003966-29-BG). Stand des Eintrags: 20.08.2018. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003966-29-BG>
33. BioCryst Pharmaceuticals Inc (2018): BCX7353-302 - A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema - APEX-2-EUCTR2017-003966-29-FR (EUCTR2017-003966-29-FR). Stand des Eintrags: 06.12.2021. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003966-29-FR>
34. BioCryst Pharmaceuticals Inc (2018): 2017-003966-29-BG, BCX7353-302 - A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema - APEX-2 (EUCTR2017-003966-29-DK). Stand des Eintrags: 04.12.2018. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003966-29-DK>
35. BioCryst Pharmaceuticals (2018): BCX7353-302 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in Subjects With Hereditary Angioedema (NCT03485911). Stand des Eintrags: 23.01.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485911>
36. BioCryst Pharmaceuticals (2018): BCX7353-301 - Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of HAE Attacks in Japan (NCT03873116). Stand des Eintrags: 19.07.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03873116>
37. BioCryst Pharmaceuticals Inc (2018): - - A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema - Evaluate study between two doses levels of BCX7353 and placebo for prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema (JPRN-UMIN000034869). Stand des Eintrags: 17.10.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034869>
38. BioCryst P (2019): BCX7353-301 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in Subjects With Hereditary Angioedema. (NCT03873116). Stand des Eintrags: 21.02.2023. [Zugriff: 03.01.2025]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873116>
39. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT, Aygören-Pürsün E, Banerji A, Bernstein JA, et al. (2021): Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 148(1):164-72.e9.

40. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y, Fukuda T, Kohga K, Morita E, et al. (2021): Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy*; 76(6):1789-99.
41. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451-5.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Berotralstat (hereditäres Angioödem) –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 11.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4856/2021-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Berotralstat_D-695.pdf.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Berotralstat (hereditäres Angioödem). [Zugriff: 11.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5158/2021-12-02_AM-RL-XII_Berotralstat_D-695_BAnz.pdf.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Berotralstat (hereditäres Angioödem). [Zugriff: 11.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8076/2021-12-02_AM-RL-XII_Berotralstat_D-695_TrG.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Berotralstat. [Zugriff: 11.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8745/2021-12-02_AM-RL-XII_Berotralstat_D-695_ZD.pdf.

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 ²⁰] – 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

²⁰ 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***Direkter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.01.2025	
Zeitsegment	1946 to January 02, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [41]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Exp garadacimab/	83
2	garadacimab*.mp.	85
3	CSL312*.mp.	23
4	1 or 2 or 3	93
5	random*.tw.	2163705
6	placebo*.mp.	551988
7	double-blind*.tw.	256285
8	5 or 6 or 7	2451075
9	4 and 8	37

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Datum der Suche	03.01.2025	
Zeitsegment	1946 to January 02, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [41]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	garadacimab*.mp.	17
2	CSL312*.mp.	7
3	1 or 2	20
4	randomized controlled trial.pt.	629294
5	randomized.mp.	1109367
6	placebo.mp.	277698
7	4 or 5 or 6	1194181
8	3 and 7	6

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.01.2025	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	garadacimab*.mp.	36
2	CSL312*.mp.	19
3	#1 OR #2 in Trials	42

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Indirekter Vergleich mit dem Brückenkomparator Placebo

Garadacimab

Die Suchstrategien mit Garadacimab sind identisch mit Anhang 4-A1.

Berotrastat

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.01.2025	
Zeitsegment	1946 to January 03, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [41]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Exp Berotrastat/	226
2	Berotrastat*.mp.	231
3	BCX7353*.mp. OR BCX 7353*.mp. OR BCX-7353*.mp. OR Orladeyo*.mp.	89
4	1 or 2 or 3	243
5	random*.tw.	2146383
6	placebo*.mp.	546620
7	double-blind*.tw.	259271
8	5 or 6 or 7	256460
9	4 and 8	62

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Datum der Suche	03.01.2025	
Zeitsegment	1946 to January 03, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [41]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Berotrastat*.mp.	55
2	BCX7353*.mp. OR BCX 7353*.mp. OR BCX-7353*.mp. OR Orladeyo*.mp.	18
3	1 or 2	56
4	randomized controlled trial.pt.	120101
5	randomized.mp.	338045
6	placebo.mp.	68238
7	2 or 3 or 4	1183331
8	3 and 7	10

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.01.2025	
Zeitsegment	-	
Suchfilter	Nur klinische Studien (Trials) in #4	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Berotrastat*.mp.	29
2	BCX7353*.mp. OR BCX 7353*.mp. OR BCX-7353*.mp. OR Orladeyo*.mp.	57
3	1 or 2	57

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*Garadacimab*

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.01.2025
Suchstrategie	garadacimab OR CSL312
Treffer	9

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trial Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	03.01.2025
Suchstrategie	garadacimab OR CSL312
Treffer	4

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO-ICTRP Suchportal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.01.2025
Suchstrategie	garadacimab OR CSL312
Treffer	31 Einträge zu 17 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	20.01.2025
Suchstrategie	garadacimab OR CSL312
Treffer	2

Arzneimittelinformationssystem

Suche im Arzneimittel Informationssystem (AMIS) (Arzneimittel-Informationssystem (dimdi.de) nach Ergebnisberichten: Es wurden am 06.01.2025 keine Einträge für Garadacimab gefunden.

EMA

Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach Ergebnisberichten: Die Suche nach „garadacimab“ [active substance] am 06.01.2025 ergab keine Treffer.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Garadacimab

Die Suchstrategien mit Garadacimab sind identisch mit Anhang 4-B1.

Berotrastat

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.01.2025
Suchstrategie	Berotrastat OR BCX7353 OR "BCX 7353" OR "BCX-7353"
Treffer	11

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trial Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	03.01.2025
Suchstrategie	Berotrastat OR BCX7353 OR BCX 7353 OR BCX-7353
Treffer	8

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO-ICTRP Suchportal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.01.2025
Suchstrategie	Berotrastat OR BCX7353 OR BCX 7353 OR BCX-7353
Treffer	65 Treffer für 33 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	20.01.2025
Suchstrategie	Berotrastat OR BCX7353 OR BCX 7353 OR BCX-7353
Treffer	2

Arzneimittelinformationssystem

Suche im Arzneimittel Informationssystem (AMIS) (Arzneimittel-Informationssystem (dimdi.de) nach Ergebnisberichten: Es wurden am 06.01.2025 keine Einträge für Berotrastat gefunden.

EMA

Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach Ergebnisberichten: Die Suche nach „berotrastat“ [active substance] am 06.01.2025 ergab keine Treffer.

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.	Referenz	Ausschlussgrund
Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Garadacimab und der zVT (C1-INH, Lanadelumab oder Berotralstat)		
1	Craig T, Magerl M, Levy DS, Reshef A, Lumry WR, Martinez-Saguer I, et al. (2022): Prophylactic use of an anti-activated factor XII monoclonal antibody, garadacimab, for patients with C1-esterase inhibitor-deficient hereditary angioedema: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet; 399(10328):945-55.	A3: Komparator; A5: Studiendauer
2	Craig TJ, Reshef A, Li HH, Jacobs JS, Bernstein JA, Farkas H, et al. (2023): Efficacy and safety of garadacimab, a factor XIIa inhibitor for hereditary angioedema prevention (VANGUARD): a global, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet; 401(10382):1079-90.	A3: Komparator
Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Garadacimab		
1	Craig T, Magerl M, Levy DS, Reshef A, Lumry WR, Martinez-Saguer I, et al. (2022): Prophylactic use of an anti-activated factor XII monoclonal antibody, garadacimab, for patients with C1-esterase inhibitor-deficient hereditary angioedema: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet; 399(10328):945-55.	A5: Studiendauer

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 Registereinträge 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

Garadacimab

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	CSL Behring (2020): CSL312_1002 - A Clinical Study to Test the Efficacy and Safety of CSL312 on Catheter-associated Blood Clot Formation in Subjects With Cancer Who Receive Chemotherapy Through a PICC Line (NCT04281524). Stand des Eintrags: 25.03.2020. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04281524	A1
2	CSL Behring (2023): CSL312_3003 2022-502386-13-00 - CSL312_3003 Safety and Pharmacokinetic Study in Subjects 2 to 11 Years of Age With Hereditary Angioedema (NCT05819775). Stand des Eintrags: 02.08.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05819775	A1
3	CSL Behring (2021): CSL312_3001 2020-000570-25 - CSL312 (Garadacimab) in the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks (NCT04656418). Stand des Eintrags: 29.06.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04656418	A3
4	CSL Behring (2022): CSL312_2002 2021 003162 12 - CSL312 Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT05130970). Stand des Eintrags: 09.02.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05130970	A1
5	CSL Behring (2020): CSL312_1003 - A Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of CSL312 in Healthy Japanese and Caucasian Adults (NCT04580654). Stand des Eintrags: 04.10.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04580654	A1
6	CSL Behring (2022): CSL312_1004 - A Study to Compare the Pharmacokinetics of CSL312 Administered by Prefilled Syringe Assembled to Autoinjector to the Pharmacokinetics Administered by Prefilled Syringe Assembled to Needle Safety Device in Healthy Subjects (NCT05306275). Stand des Eintrags: 06.10.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05306275	A1
7	CSL Behring (2021): CSL312_3002 2020-003918-12 - Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Angioedema Attacks (NCT04739059). Stand des Eintrags: 21.10.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04739059	
8	CSL Behring (2018): CSL312_2001 2018-000605-24 - A Study to Investigate CSL312 in Subjects With Hereditary Angioedema (HAE)(NCT03712228). Stand des Eintrags: 08.11.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03712228	A5
9	CSL Behring (2020): CSL312_COVID-19 - Treatment With CSL312 in Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (NCT04409509). Stand des Eintrags: 24.01.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04409509	A1
EU Clinical Trials Register		
1	CSL Behring LLC (5-02): CSL312_2002 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of CSL312 in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis(2021-003162-12). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003162-12	A1
2	CSL Behring LLC (6-08): CSL312_3002 - An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (2020-003918-12). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003918-12	A1
3	CSL Behring LLC (2-09): CSL312_3001 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy and safety of subcutaneous administration of CSL312 (garadacimab) in the prophylactic tr...(2020-000570-25). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000570-25	A3
4	CSL Behring LLC (2-20): CSL312_2001 - A multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy, pharmacokinetics, and safety of CSL312 in subjects with hereditary angioedema (2018-000605-24). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000605-24	A5
ICTRP		
1	CSL Behring LLC (2024):2020-003918-12 - An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema - CSL312_3002(CTIS2024-510777-18-00). Stand des Eintrags: 23.09.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-510777-18-00	A5
2	CSL Behring (2023):2022-502386-13-00, CSL312_3003 - A Phase 3 Open-label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema in Pediatric Subjects 2 to 11 Years of Age (NCT05819775). Stand des Eintrags: 12.08.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05819775	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
3	CSL Behring (2022): CSL312_1004 - A Phase 1, Randomized, Open-label, Parallel-group Study to Compare the Pharmacokinetic Properties of CSL312 Administered by Subcutaneous Prefilled Syringe Assembled to Autoinjector to Prefilled Syringe Assembled to Needle Safety Device in Healthy Adult Subjects (NCT05306275). Stand des Eintrags: 17.10.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05306275	A1
4	CSL Behring (2021):2021 003162 12, CSL312_2002 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of CSL312 in Subjects With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT05130970). Stand des Eintrags: 19.02.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05130970	A1
5	Akama Hideto (2021):2020-003918-12 - An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (JPRN-jRCT2031210328). Stand des Eintrags: 17.10.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210328	A1
6	Akama Hideto (2021):2020-000570-25 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy and safety of subcutaneous administration of CSL312 (garadacimab) in the prophylactic treatment of hereditary angioedema (JPRN-jRCT2031210056). Stand des Eintrags: 17.10.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210056	A3
7	CSL Behring LLC (2021): CTIS2024-510777-18-00, EUCTR2020-003918-12-NL, NL77110.018.21 - An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema - CSL312-3002(NL-OMON54235). Stand des Eintrags: 16.09.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54235	A1
8	CSL Behring (2021):2020-003918-12, CSL312_3002 - An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (NCT04739059). Stand des Eintrags: 30.09.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739059	A1
9	CSL Behring (2020):2020-000570-25, CSL312_3001 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (NCT04656418). Stand des Eintrags: 23.01.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04656418	A3
10	CSL Behring LLC (2020):2020-003918-12, CSL312_3002 - An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (2020-003918-12). Stand des Eintrags: 18.06.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003918-12-DE	A1
11	CSL Behring LLC (2020):EUCTR2020-000570-25-NL, NL75244.018.20 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to	A3

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	investigate the efficacy and safety of subcutaneous administration of CSL312 (garadacimab) in the prophylactic treatment of hereditary angioedema - CSL312 (garadacimab) in the prevention of hereditary angioedema attacks(NL-OMON50841). Stand des Eintrags: 09.04.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON50841	
12	CSL Behring (2020): CSL312_1003 - A 2-Part, Phase 1, Single Center, Open-label, Single Ascending Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Subcutaneous and Intravenous CSL312 in Healthy Adult Japanese and Caucasian Subjects(NCT04580654). Stand des Eintrags: 17.10.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04580654	A1
13	CSL Behring LLC (2020): CSL312_3001 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy and safety of subcutaneous administration of CSL312 (garadacimab) in the prophylactic treatment of hereditary angioedema(2020-000570-25). Stand des Eintrags: 08.08.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000570-25-DE	A3
14	CSL Behring (2020): CSL312_COVID-19 - A Phase 2, Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate CSL312 in Coronavirus Disease 2019 (COVID 19)(NCT04409509). Stand des Eintrags: 31.01.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04409509	A1
15	CSL Behring (2020): CSL312_1002 - A Phase 1b, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of CSL312 in the Prevention of Peripherally Inserted Central Catheter (PICC)-Associated Thrombosis in Subjects With Cancer (NCT04281524). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04281524	A1
16	CSL Behring LLC (2018): CSL312_2001 - A multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to(2018-000605-24). Stand des Eintrags: 15.11.2021. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000605-24-DE	A5
17	CSL Limited (2016): CSL312_1001 - A phase 1, single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous and subcutaneous CSL312 in healthy subjects. (ACTRN12616001438448). Stand des Eintrags: 13.01.2020. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001438448	A1
CTIS		
1	CSL Behring LLC (2021): CTIS2024-510777-18-00, EUCTR2020-003918-12-NL, NL77110.018.21 - Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema - CSL312-3002(NL-OMON54235). Stand des Eintrags: 16.09.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510777-18-00?lang=en	A1
2	CSL Behring (2023): CSL312_3003 2022-502386-13-00 - CSL312_3003 Safety and Pharmacokinetic Study in Subjects 2 to 11 Years of Age With Hereditary	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Angioedema (NCT05819775). Stand des Eintrags: 02.08.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502386-13-00?lang=en	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Garadacimab

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	CSL Behring (2020): CSL312_1002 - A Clinical Study to Test the Efficacy and Safety of CSL312 on Catheter-associated Blood Clot Formation in Subjects With Cancer Who Receive Chemotherapy Through a PICC Line (NCT04281524). Stand des Eintrags: 25.03.2020. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04281524	A1
2	CSL Behring (2023): CSL312_3003 2022-502386-13-00 - CSL312_3003 Safety and Pharmacokinetic Study in Subjects 2 to 11 Years of Age With Hereditary Angioedema (NCT05819775). Stand des Eintrags: 02.08.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05819775	A1
3	CSL Behring (2021): CSL312_3001 2020-000570-25 - CSL312 (Garadacimab) in the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks (NCT04656418). Stand des Eintrags: 29.06.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04656418	E
4	CSL Behring (2022): CSL312_2002 2021 003162 12 - CSL312 Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT05130970). Stand des Eintrags: 09.02.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05130970	A1
5	CSL Behring (2020): CSL312_1003 - A Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of CSL312 in Healthy Japanese and Caucasian Adults (NCT04580654). Stand des Eintrags: 04.10.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04580654	A1
6	CSL Behring (2022): CSL312_1004 - A Study to Compare the Pharmacokinetics of CSL312 Administered by Prefilled Syringe Assembled to Autoinjector to the Pharmacokinetics Administered by Prefilled Syringe Assembled to Needle Safety Device in Healthy Subjects(NCT05306275). Stand des Eintrags: 06.10.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05306275	A1
7	CSL Behring (2021): CSL312_3002 2020-003918-12 - Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema Attacks (NCT04739059). Stand des Eintrags: 21.10.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04739059	A1
8	CSL Behring (2018): CSL312_2001 2018-000605-24 - A Study to Investigate CSL312 in Subjects With Hereditary Angioedema (HAE)(NCT03712228). Stand	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	des Eintrags: 08.11.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03712228	
9	CSL Behring (2020): CSL312_COVID-19 - Treatment With CSL312 in Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (NCT04409509). Stand des Eintrags: 24.01.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04409509	A1
EU Clinical Trials Register		
1	CSL Behring LLC (5-02): CSL312_2002 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of CSL312 in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis(2021-003162-12). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003162-12	A1
2	CSL Behring LLC (6-08): CSL312_3002 - An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (2020-003918-12). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003918-12	A1
3	CSL Behring LLC (2-09): CSL312_3001 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy and safety of subcutaneous administration of CSL312 (garadacimab) in the prophylactic tr...(2020-000570-25). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000570-25	E
4	CSL Behring LLC (2-20): CSL312_2001 - A multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy, pharmacokinetics, and safety of CSL312 in subjects with hereditary angioedema (2018-000605-24). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000605-24	A5
WHO		
1	CSL Behring LLC (2024):2020-003918-12 - An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema - CSL312_3002(CTIS2024-510777-18-00). Stand des Eintrags: 23.09.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-510777-18-00	A5
2	CSL Behring (2023):2022-502386-13-00, CSL312_3003 - A Phase 3 Open-label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema in Pediatric Subjects 2 to 11 Years of Age (NCT05819775). Stand des Eintrags: 12.08.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05819775	A1
3	CSL Behring (2022): CSL312_1004 - A Phase 1, Randomized, Open-label, Parallel-group Study to Compare the Pharmacokinetic Properties of CSL312 Administered by Subcutaneous Prefilled Syringe Assembled to Autoinjector to Prefilled Syringe Assembled to Needle Safety Device in Healthy Adult Subjects (NCT05306275).	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Stand des Eintrags: 17.10.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05306275	
4	CSL Behring (2021):2021 003162 12, CSL312_2002 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of CSL312 in Subjects With Idiopathic Pulmonary Fibrosis (NCT05130970). Stand des Eintrags: 19.02.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05130970	A1
5	Akama Hideto (2021):2020-003918-12 - An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (JPRN-jRCT2031210328). Stand des Eintrags: 17.10.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210328	A6
6	Akama Hideto (2021):2020-000570-25 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy and safety of subcutaneous administration of CSL312 (garadacimab) in the prophylactic treatment of hereditary angioedema (JPRN-jRCT2031210056). Stand des Eintrags: 17.10.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210056	A6
7	CSL Behring LLC (2021): CTIS2024-510777-18-00, EUCTR2020-003918-12-NL, NL77110.018.21 - An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema - CSL312-3002(NL-OMON54235). Stand des Eintrags: 16.09.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54235	A1
8	CSL Behring (2021):2020-003918-12, CSL312_3002 - An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (NCT04739059). Stand des Eintrags: 30.09.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04739059	A1
9	CSL Behring (2020):2020-000570-25, CSL312_3001 - A Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel-arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (NCT04656418). Stand des Eintrags: 23.01.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04656418	E
10	CSL Behring LLC (2020):2020-003918-12, CSL312_3002 - An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (2020-003918-12). Stand des Eintrags: 18.06.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003918-12-DE	A1
11	CSL Behring LLC (2020): EUCTR2020-000570-25-NL, NL75244.018.20 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy and safety of subcutaneous administration of CSL312 (garadacimab) in the prophylactic treatment of hereditary angioedema - CSL312 (garadacimab) in the prevention of hereditary angioedema attacks(NL-	E

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	OMON50841). Stand des Eintrags: 09.04.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON50841	
12	CSL Behring (2020): CSL312_1003 - A 2-Part, Phase 1, Single Center, Open-label, Single Ascending Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Tolerability of Subcutaneous and Intravenous CSL312 in Healthy Adult Japanese and Caucasian Subjects(NCT04580654). Stand des Eintrags: 17.10.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04580654	A1
13	CSL Behring LLC (2020): CSL312_3001 - A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy and safety of subcutaneous administration of CSL312 (garadacimab) in the prophylactic treatment of hereditary angioedema(2020-000570-25). Stand des Eintrags: 08.08.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000570-25-DE	E
14	CSL Behring (2020): CSL312_COVID-19 - A Phase 2, Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate CSL312 in Coronavirus Disease 2019 (COVID 19)(NCT04409509). Stand des Eintrags: 31.01.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04409509	A1
15	CSL Behring (2020): CSL312_1002 - A Phase 1b, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of CSL312 in the Prevention of Peripherally Inserted Central Catheter (PICC)-Associated Thrombosis in Subjects With Cancer (NCT04281524). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04281524	A1
16	CSL Behring LLC (2018): CSL312_2001 - A multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to(2018-000605-24). Stand des Eintrags: 15.11.2021. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000605-24-DE	A5
17	CSL Limited (2016): CSL312_1001 - A phase 1, single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of intravenous and subcutaneous CSL312 in healthy subjects. (ACTRN12616001438448). Stand des Eintrags: 13.01.2020. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001438448	A1
CTIS		
1	CSL Behring LLC (2021): CTIS2024-510777-18-00, EUCTR2020-003918-12-NL, NL77110.018.21 - Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema - CSL312-3002(NL-OMON54235). Stand des Eintrags: 16.09.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-510777-18-00?lang=en	A1
2	CSL Behring (2023): CSL312_3003 2022-502386-13-00 - CSL312_3003 Safety and Pharmacokinetic Study in Subjects 2 to 11 Years of Age With Hereditary Angioedema (NCT05819775). Stand des Eintrags: 02.08.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2022-502386-13-00?lang=en	A1

Berotrastat

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	BioCryst Pharmaceuticals (2021): BCX7353-312 - Open-label Berotrastat Access to HAE Patients Previously Enrolled in Berotrastat Studies(NCT04933721). Stand des Eintrags: 25.06.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04933721	A6
2	BioCryst Pharmaceuticals (2017): BCX7353-103 - A Relative Bioavailability Study of Two Formulations of BCX7353(NCT03202784). Stand des Eintrags: 27.01.2020. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03202784	A6
3	BioCryst Pharmaceuticals (2015): BCX7353-101 - First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BCX7353 in Healthy Western and Japanese Volunteers(NCT02448264). Stand des Eintrags: 13.01.2016. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02448264	A1
4	BioCryst Pharmaceuticals (2017): BCX7353-105 - A Drug-Drug Interaction Study to Evaluate Drug Transporter Interactions(NCT03136237). Stand des Eintrags: 26.10.2017. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03136237	A1
5	BioCryst Pharmaceuticals (2016): BCX7353-102 - An Open-label Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of BCX7353 on Cytochrome P450 Enzyme Activity Using Probe Substrates(NCT02819102). Stand des Eintrags: 31.01.2017. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02819102	A1
6	BioCryst Pharmaceuticals (2016): BCX7353-203 - Efficacy and Safety of BCX7353 to Prevent Angioedema Attacks in Subjects With Hereditary Angioedema(NCT02870972). Stand des Eintrags: 23.03.2021. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02870972	A6
7	BioCryst Pharmaceuticals (2017): BCX7353-202 - Study of BCX7353 as a Treatment for Attacks of Hereditary Angioedema(NCT03240133). Stand des Eintrags: 01.04.2021. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03240133	A2
8	BioCryst Pharmaceuticals (2022): BCX7353-304 2021-005932-50 - Berotrastat Treatment in Children With Hereditary Angioedema(NCT05453968). Stand des Eintrags: 15.10.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05453968	A4
9	BioCryst Pharmaceuticals (2018): BCX7353-301 - Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of HAE Attacks in Japan(NCT03873116). Stand des Eintrags: 19.07.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03873116	E
10	BioCryst Pharmaceuticals (2018): BCX7353-302 - Efficacy and Safety Study of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in HAE(NCT03485911). Stand des Eintrags: 26.06.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03485911	E

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
11	BioCryst Pharmaceuticals (2018): BCX7353-204 - A Long Term Safety Study of BCX7353 in Hereditary Angioedema (NCT03472040). Stand des Eintrags: 18.06.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03472040	A6
EU Clinical Trials Register		
1	BioCryst Pharmaceuticals, Inc. (0-05): BCX7353-304 - A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Berotralstat Prophylaxis in Children with Hereditary Angioedema Who Are 2 to < 12 Years of Age (2021-005932-50). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005932-50	A1
2	BioCryst Pharmaceuticals Inc (raCT): BCX7353-312 - An open-label study to provide berotralstat access to subjects with type 1 and 2 hereditary angioedema who were previously enrolled in berotralstat studies(2020-004230-37). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004230-37	A3
3	BioCryst Pharmaceuticals Inc.: BCX7353-302 - A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in.(2017-003966-29). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29	E
4	BioCryst Pharmaceuticals Inc (7-26): BCX7353-203 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BCX7353 as a preventative...(2016-001272-29). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001272-29	A2
5	BioCryst Pharmaceuticals Inc (2-27): BCX7353-204 - An Open-Label study to Evaluate the Long-Term Safety of Daily Oral BCX7353 in subjects with Type I and II Hereditary Angioedema(2017-003281-27). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003281-27	A6
6	BioCryst Pharmaceuticals Inc (2-23): BCX7353-201 - A randomized, double-blind, 4 week, placebo-controlled, dose-ranging, parallel-group study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of BCX7353...(2015-003923-74). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003923-74	A2
7	BioCryst Pharmaceuticals Inc. (5-24): BCX7353-202 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of single doses of BCX7353 as an acute attack treatment in subjects with heredi...(2016-001424-55). [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001424-55	A1
8	IONIS PHARMACEUTICALS, INC. (9-05):ISIS721744-CS7 - An Open-Label, Long Term Safety and Efficacy Study of Donidalorsen in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema (HAE)(2022-000757-93). [Zugriff:	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000757-93	
WHO		
1	Biocryst Pharmaceuticals Inc. (2024):2021-005932-50 - A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Berotralstat Prophylaxis in Children with Hereditary Angioedema (HAE) Who Are 2 To 12 (CTIS2024-511257-22-00). Stand des Eintrags: 21.10.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511257-22-00	A5
2	Biocryst Pharmaceuticals Inc. (2024):2020-004230-37, NCT04933721 - An open-label study to provide berotralstat access to subjects with type I and II hereditary angioedema who were previously enrolled in berotralstat studies - BCX7353-312(CTIS2024-511285-37-00). Stand des Eintrags: 21.08.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2024-511285-37-00	A3
3	BioCryst Pharmaceuticals (2022):2021-005932-50, BCX7353-304 - A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Berotralstat Prophylaxis in Children With Hereditary Angioedema Who Are 2 to 12 (NCT05453968). Stand des Eintrags: 21.10.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05453968	A4
4	BioCryst Pharmaceuticals, Inc. (2022):2021-005932-50-DE, BCX7353-304 A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Berotralstat Prophylaxis in Children with Hereditary Angioedema (HAE) Who Are 2 To 12 (2021-005932-50). Stand des Eintrags: 18.06.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005932-50-AT	A1
5	BioCryst Pharmaceuticals, Inc. (2022): BCX7353-304 - A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Berotralstat Prophylaxis in Children with Hereditary Angioedema (HAE) Who Are 2 To 12 (2021-005932-50). Stand des Eintrags: 27.11.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-005932-50-DE	A1
6	BioCryst Pharmaceuticals (2021): BCX7353-312 - An Open-label Study to Provide Berotralstat Access to Subjects With Type 1 and 2 Hereditary Angioedema Who Were Previously Enrolled in Berotralstat Studies(NCT04933721). Stand des Eintrags: 08.07.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04933721	A3
7	BioCryst Pharmaceuticals Inc (2021):2020-004230-37-FR, BCX7353-312 - An open-label study to provide berotralstat access to subjects with type 1 and 2 hereditary angioedema who were previously enrolled in berotralstat studies(2020-004230-37). Stand des Eintrags: 22.07.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004230-37-CZ	A3
8	BioCryst Pharmaceuticals Inc (2021): BCX7353-312 - An open-label study to provide berotralstat access to subjects with type 1 and 2 hereditary angioedema who were previously enrolled in berotralstat studies(2020-004230-37). Stand des Eintrags: 15.07.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004230-37-FR	A3

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
9	BioCryst Pharmaceuticals (2020):BCX7353-308 - Expanded Access Program With Oral Berotralstat for the Prevention of Attacks in Patients With Hereditary Angioedema(NCT04428632). Stand des Eintrags: 11.01.2021. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04428632	A5
10	BioCryst Pharmaceuticals (2019):BCX7353-301 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in Subjects With Hereditary Angioedema(NCT03873116). Stand des Eintrags: 23.01.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873116	E
11	BioCryst Pharmaceuticals, Inc. (2018): A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema - Evaluate study between two doses levels of BCX7353 and placebo for prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema(JPRN-UMIN000034869). Stand des Eintrags: 17.10.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034869	E
12	BioCryst Pharmaceuticals Inc (2018):2017-003281-27-GB, BCX7353-204, NCT03472040 - An Open-Label study to Evaluate the Long-Term Safety of Daily Oral BCX7353 in subjects with Type I and II Hereditary Angioedema(2017-003281-27). Stand des Eintrags: 21.03.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003281-27-PL	A6
13	BioCryst Pharmaceuticals Inc. (2018):2017-003966-29-BG, BCX7353-302 - A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema - APEX-2(2017-003966-29). Stand des Eintrags: 04.12.2018. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003966-29-DK	E
14	BioCryst Pharmaceuticals Inc. (2018):2017-003966-29-BG, BCX7353-302 - A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema - APEX-2(2017-003966-29). Stand des Eintrags: 06.12.2021. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003966-29-FR	E
15	BioCryst Pharmaceuticals Inc. (2018):2017-003966-29-BG, BCX7353-302 - A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema - APEX-2(2017-003966-29). Stand des Eintrags: 17.09.2018. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003966-29-IE	E

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
16	BioCryst Pharmaceuticals (2018):BCX7353-302 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in Subjects With Hereditary Angioedema(NCT03485911). Stand des Eintrags: 23.01.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485911	E
17	BioCryst Pharmaceuticals Inc. (2018): BCX7353-302 - A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema - APEX-2(2017-003966-29). Stand des Eintrags: 20.08.2018. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003966-29-BG	E
18	BioCryst Pharmaceuticals Inc (2018):2017-003281-27-GB, BCX7353-204, NCT03472040 - An Open-Label study to Evaluate the Long-Term Safety of Daily Oral BCX7353 in subjects with Type I and II Hereditary Angioedema(2017-003281-27). Stand des Eintrags: 10.01.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003281-27-SK	A6
19	BioCryst Pharmaceuticals (2018): BCX7353-204 - An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety of Daily Oral BCX7353 in Subjects With Type I and II Hereditary Angioedema(NCT03472040). Stand des Eintrags: 23.01.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472040	A6
20	BioCryst Pharmaceuticals Inc (2017):2017-003281-27-GB, BCX7353-204 - An Open-Label study to Evaluate the Long-Term Safety of Daily Oral BCX7353 in subjects with Type I and II Hereditary Angioedema(2017-003281-27). Stand des Eintrags: 26.09.2023. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003281-27-ES	A6
21	BioCryst Pharmaceuticals Inc (2017):2017-003281-27-GB, BCX7353-204 - An Open-Label study to Evaluate the Long-Term Safety of Daily Oral BCX7353 in subjects with Type I and II Hereditary Angioedema(2017-003281-27). Stand des Eintrags: 30.05.2022. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003281-27-HU	A6
22	BioCryst Pharmaceuticals Inc (2017):2017-003281-27-GB, BCX7353-204, NCT03472040 - An Open-Label study to Evaluate the Long-Term Safety of Daily Oral BCX7353 in subjects with Type I and II Hereditary Angioedema(2017-003281-27). Stand des Eintrags: 17.08.2021. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003281-27-DE	A6
23	BioCryst Pharmaceuticals, Inc. (2017):EUCTR201700250612-NL, NL62768.056.17 - A phase 1 study to evaluate the absorption, metabolism and excretion of BCX7353 following administration of a single, oral dose of [14C]-radiolabeled BCX7353 to healthy male subjects.(NL-OMON44289). Stand des Eintrags: 15.04.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON44289	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
24	BioCryst Pharmaceuticals Inc. (2017):2016-001424-55-DE, BCX7353-202, NCT03240133 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of single doses of BCX7353 as an acute attack treatment in subjects with hereditary angioedema(2016-001424-55). Stand des Eintrags: 30.04.2019. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001424-55-DK	A2
25	BioCryst Pharmaceuticals (2016): BCX7353-102 - A Single Sequence, Open-Label Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of BCX7353 on Cytochrome P450 3A4, 2C9, 2C19 and 2D6 Enzyme Activity Using Probe Substrates in Healthy Subjects(NCT02819102). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02819102	A1
26	BioCryst Pharmaceuticals (2017): BCX7353-103 - A Phase 1, Single-Dose, 3-Period Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Two BCX7353 Capsule Formulations and to Evaluate the Effect of Food on BCX7353 Pharmacokinetics in Healthy Subjects(NCT03202784). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202784	A1
27	BioCryst Pharmaceuticals Inc (2016): BCX7353-203, IRAS, NCT02870972 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BCX7353 as a preventative treatment to reduce the frequency of attacks in subjects with hereditary angioedema(2016-001272-29). Stand des Eintrags: 30.06.2019. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001272-29-GB	A2
28	BioCryst Pharmaceuticals Inc (2015): BCX7353-201 - A randomized, double-blind, 4 week, placebo-controlled, dose-ranging, parallel-group study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of BCX7353 as a preventative treatment to reduce the frequency of attacks in subjects with hereditary angioedema(2015-003923-74). Stand des Eintrags: 18.04.2016. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003923-74-HU	A2
29	BioCryst Pharmaceuticals Inc (2015): BCX7353-201 - A randomized, double-blind, 4 week, placebo-controlled, dose-ranging, parallel-group study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of BCX7353 as a preventative treatment to reduce the frequency of attacks in subjects with hereditary angioedema(2015-003923-74). Stand des Eintrags: 25.11.2019. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003923-74-GB	A2
30	BioCryst Pharmaceuticals (2015): BCX7353-101 - A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single and Multiple Doses of BCX7353 in Healthy Subjects(NCT02448264). Stand des Eintrags: 25.01.2016. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02448264	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
31	BioCryst Pharmaceuticals (2017): BCX7353-105 - A Phase 1 Study to Evaluate the Effect of BCX7353 on the Single Dose Pharmacokinetics of the P-gp Substrate Digoxin and the BCRP Substrate Rosuvastatin and the Effect of the P-gp Inhibitor Cyclosporine on the Single Dose Pharmacokinetics of BCX7353(NCT03136237). Stand des Eintrags: 16.12.2017. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03136237	A1
32	BioCryst Pharmaceuticals Inc. (2017):2016-001424-55-DE, BCX7353-202, NCT03240133 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of single doses of BCX7353 as an acute attack treatment in subjects with hereditary angioedema(2016-001424-55). Stand des Eintrags: 28.02.2019. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001424-55-AT	A2
33	BioCryst Pharmaceuticals Inc. (2017): BCX7353-202, NCT03240133 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of single doses of BCX7353 as an acute attack treatment in subjects with hereditary angioedema(2016-001424-55). Stand des Eintrags: 09.09.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001424-55-DE	A2
CTIS		
1	Biocryst Pharmaceuticals Inc. (2024):2021-005932-50 - A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Berotralstat Prophylaxis in Children with Hereditary Angioedema (HAE) Who Are 2 To 12 (CTIS2024-511257-22-00). Stand des Eintrags: 21.10.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511257-22-00?lang=en	A1
2	Biocryst Pharmaceuticals Inc. (2024):2020-004230-37, NCT04933721 - An open-label study to provide berotralstat access to subjects with type I and II hereditary angioedema who were previously enrolled in berotralstat studies - BCX7353-312(CTIS2024-511285-37-00). Stand des Eintrags: 21.08.2024. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511285-37-00?lang=en	A3

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 4-105 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 4-105 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VANGUARD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele. Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Garadacimab mit Placebo bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel. faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Patienten wurden im Verhältnis von 3:2 der Garadacimab- oder Placebo-Gruppe zugeteilt. Die Randomisierung wird nach Alter (≤ 17 Jahre, > 17 Jahre) und bei Erwachsenen zusätzlich nach der beobachteten Attackenrate (1 bis < 3 Attacken/Monat und ≥ 3 Attacken/Monat) während der Run-in-Periode stratifiziert
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien). mit Begründung	Im Studienverlauf wurden keine relevanten Änderungen am Studienprotokoll vorgenommen. Es existiert lediglich ein administratives Amendment des Protokolls, in dem die notwendige Dauer der Kontrazeption klargestellt wird. Im statistischen Analyseplan wurden folgende Änderungen gegenüber den im Protokoll vorgesehenen Analysen vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> • Die Definition des Estimanden wurde aktualisiert, um die potenziellen Auswirkungen der COVID-19 Pandemie zu berücksichtigen. • Für den Vergleich der Verteilung des Ansprechens auf die Therapie zwischen Garadacimab und Placebo am Ende des Behandlungszeitraums wurde nur die SGART am Tag 182 verwendet. Es wurde ein zweiseitiger Chi-Quadrat-Test mit $\alpha = 5\%$ verwendet. Wenn der SGART-Wert des Patienten am Tag 182 der Studie fehlte, wurde der Patient nicht in die explorative Analyse einbezogen. Die Definitionen der Hypothesen wurden aus Gründen der Klarheit geändert. Die Änderungen gegenüber den geplanten Analysen nach dem endgültigen SAP und vor der Datenbank Sperre sind im Folgenden zusammengefasst: <ul style="list-style-type: none"> • Hinweis: Es gab einen Tippfehler in der Berechnung des Endpunkts zeitnormierte Anzahl von HAE-Attacken zu verschiedenen Zeitpunkten während des Behandlungszeitraums. Daher wurde dieser Wert in der Berechnung von 30,4375 auf 365,25 geändert. • Für den primären Estimanden wurde das interkurrente Ereignis „vorzeitiger Abbruch aufgrund oder nicht aufgrund von COVID-19“ gemäß dem Feedback der FDA entfernt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der explorativen PRO-Endpunkte (Angioödem-QoL, EQ-5D-5L, WPAI:GH und IGART) wurde mit dem ITT-Analyseset und nicht im Sicherheitsanalyseset durchgeführt. • Für den explorativen Endpunkt: Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 15 während des Behandlungszeitraums, wurde eine HAE-Attacke nach Tag 14 als Cut-off für die zweite Analyse festgelegt. <p>Nach der Datenbanksperre gab es keine Änderungen an den geplanten Analysen, aber es wurden zusätzliche Analysen für bestehende Endpunkte hinzugefügt. Zusätzlich zu den im Voraus geplanten Analysen wurden nach der Datenbanksperre die folgenden Analysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die HAE-Anamnese wurden die zeitnormierte Anzahl der HAE-Attacken mit und ohne HAE-Prophylaxe sowie die zeitnormierte Anzahl der HAE-Attacken in den 3 Monaten vor dem Screening bzw. vor Beginn der HAE-Prophylaxe für die ITT- und PP-Analysegruppen hinzugefügt. • Auswertung einer kombinierten Zusammenfassung der zeitnormierten Anzahl der mittelschweren oder schweren Attacken pro Monat • Es wurde eine zusätzliche Analyse der zeitnormierten Anzahl von HAE-Attacken pro Monat für die ersten und zweiten drei Behandlungsmonate unter Verwendung eines verallgemeinerten linearen Modells für Zähldaten unter Annahme einer Poisson-Verteilung durchgeführt • Zusätzliche Informationen über die Beziehung zwischen behandlungsbedingten AESI, die durch die standardisierte MedDRA-Abfrage ermittelt wurden, und der Studienbehandlung sowie zusätzliche behandlungsbedingte AESI, die vom Prüfer ermittelt wurden, und ihre Beziehung zur Studienbehandlung
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fähigkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben, und Bereitschaft und Fähigkeit, alle Anforderungen des Protokolls zu erfüllen, und/oder die Eltern oder ein rechtlich anerkannter Vertreter des Patienten sind in der Lage sind, eine schriftliche Einverständniserklärung/Zustimmung abzugeben. 2. Männlich oder weiblich 3. Alter von mindestens 12 Jahren und zum Zeitpunkt der schriftlichen Einverständniserklärung bei minderjährigen Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Klinisch bestätigte C1-INH-HAE-Diagnose:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Dokumentierte klinische Vorgeschichte, die mit HAE übereinstimmt (subkutane oder Schleimhautschwellungen ohne Juckreiz und ohne begleitende Urtikaria), und b. C1-INH-Antigen und/oder funktionelle Aktivität $\leq 50\%$ des Normalwerts, wie in der Krankenakte des Patienten dokumentiert, und c. C4-Antigenkonzentration unterhalb der unteren Grenze des Referenzbereichs, wie in der Krankenakte des Patienten dokumentiert. <p>5. ≥ 3 HAE-Attacken in den 3 Monaten vor dem Screening, wie in der Krankenakte des Patienten dokumentiert.</p> <p><u>Kriterien für den Eintritt in die Behandlungsphase</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Teilnahme an der Run-in-Periode für mindestens 1 Monat. 2. Während der Run-in-Periode mindestens durchschnittlich 1 HAE-Attacke pro Monat (d. h. insgesamt mindestens 2 HAE-Attacken). 3. Keine klinischen Laboranomalien, die vom Prüfarzt in den Ergebnissen der hämatologischen, chemischen oder urologischen Untersuchungen als klinisch signifikant eingestuft werden. 4. Die funktionelle Aktivität und das Antigen von C1-INH sowie die Konzentration von C4-Antigen wurden vor der Randomisierung überprüft. <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gleichzeitige Diagnose einer anderen Form von Angioödem, wie idiopathisches oder erworbenes Angioödem, rezidivierendes Angioödem in Verbindung mit Urtikaria oder HAE Typ III. 2. Geplante größere Operationen oder Eingriffe während der klinischen Studie. 3. Bei erwachsenen Patienten: Verwendung von C1-INH-Produkten, Androgenen, Antifibrinolytika oder anderen kleinmolekularen Medikamenten zur routinemäßigen Prophylaxe gegen HAE-Attacken innerhalb von 2 Wochen vor der Run-in-Periode. 4. Bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis einschließlich 17 Jahren: Verwendung einer langfristigen prophylaktischen Therapie für HAE vor dem Screening. 5. Anwendung eines monoklonalen Antikörpers (mAb) wie Lanadelumab (Takhzyro[®]) innerhalb von 3 Monaten vor der Run-in-Periode.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 6. Anwendung östrogenhaltiger Medikamente mit systemischer Absorption (z. B. orale Verhütungsmittel oder Hormonersatztherapie), Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer innerhalb von 4 Wochen vor der Run-in-Periode oder derzeitige Einnahme einer Therapie, die während der Studie nicht erlaubt ist. 7. Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der letzten Dosis des Prüfpräparats, das während der vorherigen interventionellen Studie verabreicht wurde, je nachdem, welcher Zeitraum länger war. 8. Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen eine mAb-Therapie oder Überempfindlichkeit gegen das Prüfpräparat oder einen der Hilfsstoffe des Prüfpräparats. 9. Patient mit einer Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfers die Sicherheit oder Compliance gefährden, die erfolgreiche Durchführung der Studie behindern, die Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigen oder den Patienten anderweitig für die Teilnahme an der Studie ungeeignet machen könnte, z. B. eine klinisch signifikante Blutung aufgrund einer Gerinnungsstörung, einer thrombotischen Erkrankung, einer schweren Erkrankung oder einer schweren Begleiterkrankung. 10. Zuvor verabreichtes Garadacimab in einer anderen interventionellen klinischen Studie. 11. Absicht, zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie schwanger zu werden oder ein Kind zu zeugen. 12. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter oder männliche Patienten, die fruchtbar und sexuell aktiv sind und keine akzeptable Verhütungsmethode anwenden oder nicht anwenden wollen, um eine Schwangerschaft während der Studie und für mindestens 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis des Prüfpräparats zu vermeiden. Bei allen weiblichen Patienten wird davon ausgegangen, dass sie im gebärfähigen Alter sind, außer: <ol style="list-style-type: none"> a. Patienten im Alter von > 60 Jahren. b. Patienten im Alter von 45 bis 60 Jahren (einschließlich) mit Amenorrhoe seit ≥ 1 Jahr mit dokumentierten Nachweisen eines follikelstimulierenden Hormonspiegels > 30 IU/L. Wenn der follikelstimulierende Hormonwert vor der Randomisierung nicht verfügbar ist, ist ein Urinschwangerschaftstest erforderlich.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>c. Patienten, die mindestens 3 Monate vor der Einwilligung nach Aufklärung chirurgisch steril sind.</p> <p>13. Patientinnen, die schwanger sind, stillen oder das Stillen nicht aufgeben wollen</p> <p>Bei allen männlichen Patienten wurde davon ausgegangen, dass sie fruchtbar sind, mit Ausnahme der Patienten, die ≥ 3 Monate vor der Einwilligung nach Auskunft chirurgisch steril waren.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie war eine multizentrische Studie, die in 7 Ländern durchgeführt wurde, darunter: Kanada (4 Zentren), Deutschland (6 Zentren), Ungarn (1 Zentrum), Israel (1 Zentrum), Japan (6 Zentren), Niederlande (1 Zentrum) und Vereinigte Staaten (9 Zentren).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Therapie mit Garadacimab erfolgt gemäß Zulassung mit einer Initialdosis von 400 mg Garadacimab subkutan (in Form von zwei Injektionen zu je 200 mg), gefolgt von monatlichen Dosen von 200 mg Garadacimab subkutan.</p> <p>Vergleichsintervention war Placebo, das zum Zwecke der Verblindung in identische Frequenz injiziert wurde.</p> <p>Nach einer Schulung zur Verabreichung der Injektion wurden die ersten drei Verabreichungen von den Patienten oder dem Pflegepersonal unter Aufsicht des Prüfpersonals während der Besuche im Studienzentrum verabreicht. Die nachfolgenden Dosen konnten vom Patienten mit (falls als notwendig erachtet</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien. Erhebungszeitpunkte. ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Alle Endpunkte wurden in der Regel von Studienbeginn bis zum Ende der Behandlung nach 6 Monaten ausgewertet.</u></p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Normalisierte Anzahl von HAE-Attacken <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Normalisierte Anzahl von HAE-Attacken während verschiedener Perioden der Behandlungsphase • Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern • Die prozentuale Verringerung (mindestens $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ oder gleich 100% [Attackenfreiheit]) der Anzahl der HAE-Attacken • Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase • Subject's Global Assessment of Response to Therapy (SGART): <p><u>Explorative Endpunkte</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten HAE-Attacke nach Tag 1 bzw. 14 • Konzentration von Garadacimab im Blut • Konzentration und Aktivität von FXII bzw. Kallikrein • Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-VAS • AE-QoL • WPAI:GH • Investigator's Global Assessment of Response to Therapy (IGART). <p><u>Sicherheitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • CSL312 induzierte Anti-CSL312 Antikörper • Klinisch signifikante Anomalien bei Laboruntersuchungen (d.h. Laboranomalien, die als unerwünschte Ereignisse gemeldet werden)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn. mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Insgesamt sollen 60 Patienten randomisiert werden. 40 Patienten mit C1-INH HAE Typ 1 und Typ 2, die die 6-monatige Behandlungsperiode abschließen, werden benötigt, um eine Power von etwa 90 % für einen zweiseitigen Wilcoxon-Test (Alpha von 5 %) zu erreichen. Die Patienten werden im Verhältnis 3:2 in den aktiven Arm oder den Placebo-Arm randomisiert. Es wird von einer Attackenrate pro Monat von 0,3125 bei mit Garadacimab behandelten Patienten und von 1,3 bei Patienten, die ein Placebo erhalten, ausgegangen. Die monatlichen Attackenraten von Placebo und Garadacimab werden als Poisson-verteilt angenommen.</p> <p>Es wird geplant, dass etwa 5 Jugendliche mit einem Randomisierungsverhältnis von 3:2 (Garadacimab:Placebo) in die Behandlungsphase randomisiert werden.</p> <p>Um ausreichende Sicherheitsdaten zu erhalten, die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass Jugendliche an der Studie teilnehmen, und um sicherzustellen, dass mindestens 40 Patienten das Ende der Studie erreichen, sollen weitere 20 Patienten randomisiert werden, sodass eine Gesamtzahl von 60 resultiert.</p>
7b	Falls notwendig. Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren keine Zwischenanalysen geplant</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Patienten konnten die Behandlung mit Garadacimab jederzeit auf eigenen Wunsch oder nach Ermessen des Prüfarztes oder von CSL aus Sicherheits-, Verhaltens- oder administrativen Gründen (z. B. aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, einer Abweichung vom Prüfplan, Loss to Follow-Up, der Nichteinhaltung der Anforderungen durch den Patienten, des Abbruchs der Studie durch CSL) abbrechen oder aus der Studie aussteigen.</p> <p>Wurde die Studie vor dem Tag 182 abgebrochen, wurden die Patienten, die das Prüfpräparat abgesetzt hatten, aufgefordert, bis zum Tag 182 in der Studie zu bleiben, um die Untersuchung am Ende des Behandlungszeitraums zu absolvieren und die relevanten Studien- und Sicherheitsbewertungen zu sammeln.</p> <p>Der Prüfer vermerkte im elektronischen Fallberichtsformular (eCRF) und in den Krankenakten des Patienten den Grund und das Datum des Ausstiegs des Patienten oder des Abbruchs der Behandlung mit dem Prüfpräparat.</p> <p>Wenn der Prüfungsteilnehmer aus der Studie ausstieg und auch seine Zustimmung zur Weitergabe zukünftiger Informationen zurückzog, können alle vor dem Rückzug der Zustimmung erhobenen Daten von CSL aufbewahrt und analysiert worden sein.</p>
8	Randomisierung. Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die die Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden zentral per Interactive Response Technology (IRT) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung. Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 3:2. Sie basierte auf einer Blocks-Randomisierungsmethode mit den folgenden Stratifizierungsfaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> nach Alter (≤ 17 Jahre, > 17 Jahre) <p>bei Erwachsenen wurde zusätzlich nach der beobachteten Attackenrate (1 bis < 3 Attacken/Monat und ≥ 3 Attacken/Monat) während der Run-in-Periode stratifiziert</p>
9	<p>Randomisierung. Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon). Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonals, den Patienten und gegenüber den Mitarbeitern der klinischen Forschung.</p> <p>Der Pharmazeut, bzw. die beauftragte Person, die für Probenanalyse und die PK/PD-, Immunogenitäts- und Gerinnungsbewertungen verantwortlich ist, ist nicht verblindet. Sie verpflichten sich jedoch, den Randomisierungsplan oder Daten vor der endgültigen Sperrung der Datenbank und der Entblindung nicht offenzulegen.</p>
10	Randomisierung. Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt.	In dieser Studie wurde eine Interactive Response Technologie (IRT) verwendet. Jedem Patient wurde eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierungsnummer zugeteilt, über die er während der Studie identifiziert werden konnte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten. und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten. verblindet oder nicht verblindet. wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet
11b	Falls relevant. Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Prüfpräparat wurde so verpackt und etikettiert, dass die Verblindung gewährleistet war und die Garadacimab-Fertigspritze nicht von der Placebo-Fertigspritze zu unterscheiden war.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analyse des primären Endpunkts</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt zwischen Garadacimab und Placebo wird auf einen Unterschied getestet, indem die zeitnormalisierte Anzahl der HAE-Attacken in den 6 Monaten des aktiven Arms und in den 6 Monaten des Placebo-Arms unter Verwendung eines zweiseitigen Wilcoxon-Tests verglichen wird.</p> <p>Die zeitnormalisierte Anzahl der HAE-Attacken pro Monat und pro Jahr wird für die 6 Monate des aktiven Arms und die 6-monatige Periode des Placebo-Arms deskriptiv zusammengefasst, und zwar mittels Median und Mittelwert mit entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen.</p> <p><u>Analyse des sekundären Endpunkts</u></p> <p>Alle anderen Tests werden zweiseitig durchgeführt mit einem Signifikanzlevel von 5 %, wenn es nicht explizit anders angegeben ist. Die folgenden sekundären Endpunkte wurden analog zum primären Endpunkt unter Verwendung eines zweiseitigen Wilcoxon-Tests verglichen.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl von HAE-Attacken, die während der Behandlungsphase ein On-Demand-Medikament erfordern • Anzahl von moderaten bis schweren HAE-Attacken während der Behandlungsphase <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Responder und Non-Responder wurden mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall angegeben Ein Patient wurde als Responder eingestuft, wenn die prozentuale Reduktion der zeitnormierten HAE-Attacken jeweils über dem entsprechenden Wert von $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ oder 100% lag. Patienten mit fehlendem Ansprechen werden als Non-Responder gewertet. Ein Fisher-Test wurde</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt, um Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festzustellen. Um einen Unterschied in der SGART zwischen Garadacimab und Placebo zu testen, wird ein Vergleich der Anzahl der Patienten mit gutem/ausgezeichnetem Ansprechen (= „Gut oder besser“) am Ende des Behandlungszeitraums (Tag 182) mit Hilfe eines zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests mit alpha=5 % durchgeführt. Fehlt bei einem Patienten der Wert für Tag 182 des Studienbesuchs, wird der Patienten nicht in die Analyse einbezogen.
12b	Weitere Analysen. wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgende Subgruppenanalyse wurde für die japanischen Probanden (5 Probanden) und alle Probanden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Analyse des primären Endpunkts: zeitnormierte Anzahl der HAE-Attacken pro Monat während des Behandlungszeitraums. • Deskriptive Analyse der Reduktion der Attackenhäufigkeit im Behandlungszeitraum. • Deskriptive Analyse der zeitnormierten Anzahl behandlungsbedürftiger HAE-Attacken. • Überblick über die durch die Behandlung ausgelösten unerwünschten Ereignisse <p>Da ≥ 5 japanische Probanden in die Studie eingeschlossen wurden, wurde eine Zusammenfassung der CSL312-Konzentrationen für japanische/nicht japanische Probanden durchgeführt. Die Zusammenfassungen der CSL312-Konzentrationen wurden weiter nach Altersgruppen (Jugendliche [12 bis \leq 17 Jahre] und Erwachsene [$>$ 17 Jahre]) stratifiziert.</p>
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	<p>76 Patienten begannen die Run-In Periode</p> <p>a) Davon wurden 65 Patienten in einem Verhältnis von 3:2 in die Behandlungsarme Garadacimab (n = 39) und Placebo (n = 26) aufgeteilt</p> <p>b) Es erhielten 64 Patienten die tatsächlich geplante Behandlung: Garadacimab (n = 39) und Placebo (n = 25)</p> <p>c) Es wurden 64 Patienten (ITT Population) berücksichtigt.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Ein Patient im Placebo-Arm wurde irrtümlich einer verblindeten Behandlung zugewiesen und erhielt nie eine Studienbehandlung, weshalb er nicht in die Analyse nach der Randomisierung einbezogen wurde.</p> <p>Drei Patienten, alle in der Placebogruppe, brachen die Behandlung aufgrund eigener Entscheidung ab.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	First Subject Visit: 27. Januar 2021 Last Subject Visit: 07. Juli 2022 Finaler Studienbericht vom 30. September 2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

a: nach CONSORT 2010.

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

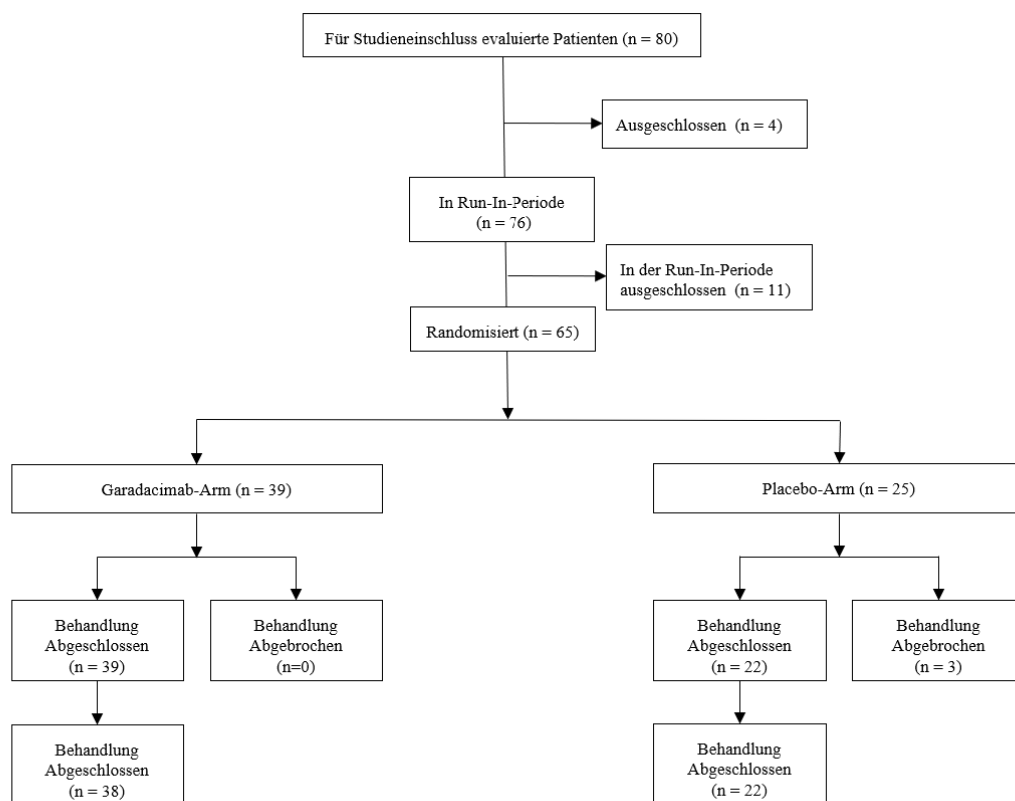


Abbildung 4-15: Patientenfluss der Studie VANGUARD. Ein Patient im Placebo-Arm wurde irrtümlich einer verblindeten Behandlung zugewiesen und erhielt nie eine Studienbehandlung, weshalb er nicht in die Analyse nach Randomisierung eingeschlossen wurde.

Die folgende Beschreibung der Studien APeX-2 und APeX-J ist dem Modul 4 von Berotralstat entnommen [4].

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APeX-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele. Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei oralen Dosierungen von Berotralstat in der Prävention von Attacken bei Patienten mit HAE im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Die Studie bestehen jeweils aus drei Teilen:</p> <p>Teil 1: Verblindete kontrollierte Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und vom Prüfarzt bestätigte HAE-Attacken), Tag 1 bis 168 (Woche 24); RCT-Phase</p> <p>Teil 2: Verblindete Auswertung zur Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und vom Prüfarzt bestätigte HAE-Attacken), Woche 24 bis 48</p> <p>Teil 3: Offene Langzeit-Sicherheitsanalyse von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen), Woche 48 bis Woche 204 (Woche 144 in den USA)</p> <p>Für dieses Dossier relevant ist jeweils die 24-wöchige RCT-Phase (Teil 1). Details zu den Studienzielen von Teil 2 und 3 sind dem Modul 4 von Berotralstat [4] zu entnehmen.</p> <p><u>Primäres Studienziel (Teil 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von prophylaktisch eingesetztem Berotralstat in den Dosierungen 110 mg und 150 mg über 24 Wochen bei Patienten mit HAE im Vergleich zu Placebo <p><u>Sekundäre Studienziele (Teil 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Berotralstat (110 mg und 150 mg) über 24 Wochen • Beurteilung der Effekte von Berotralstat auf die Krankheitsaktivität und Charakteristik der HAE-Attacken • Bewertung der Effekte von Berotralstat auf die Lebensqualität • Charakterisierung der pharmakodynamischen Effekte von Berotralstat
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel. faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte parallele Phase-III-Studie.</p> <p>Die Studie besteht aus einer maximal 10-wöchigen Screening Phase inklusive einer 14- bis 56-tägigen prospektiven HAE-Attacken Run-In Phase, um die Eignung für die Studie festzustellen. Im Anschluss erfolgt für den Teil 1 (Tag 1 bis Woche 24 [Tag 168]) der Studie eine verblindete Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 (Berotralstat 110 mg, Berotralstat 150 mg, Placebo). Details zu den Studienzielen von Teil 2 und 3 sind dem Modul 4 von Berotralstat [4] zu entnehmen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien). mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Protokoll vom 21.11.2017 wurde dreimal geändert. Da die zweite Änderung vom 11.09.2019 sowie die dritte Änderung vom 10.02.2020 keinen Einfluss auf die Durchführung des bewertungsrelevanten Teils 1 haben, werden sie hier nicht dargestellt.</p> <p><u>Änderung 1 (Protokoll Version 2.0, 11. Oktober 2018) in der geplanten Analyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Teil 1 wurde im Protokoll angegeben, dass die Erhebung von Wirksamkeitsendpunkten für den gesamten Dosierungszeitraum beginnend mit Tag 1 und für den effektiven Therapiezeitraum beginnend mit Tag 8 durchgeführt werden sollten. Im SAP wurde eine reduzierte Anzahl von Anzeigen für den effektiven Therapiezeitraum ausgewählt. • Im Protokoll wurde die PP Population ursprünglich als Teil der ITT Population definiert. Die PP Population wurde als Teil der Safety Population definiert. • Durch einen Fehler in der Gleichung für das IxRS war die HAE-Attackenrate zu Baseline beim Screening zum Zweck der Stratifizierung leicht höher als diese sein sollte, da der Nenner nicht die „+ 1“ beinhaltete, wodurch die Anzahl der Tag beim Screening um einen Tag unterschätzt wurde. Zum Zwecke der Analyse wurde die Attackenrate zu Baseline mittels der beabsichtigten Gleichung wie im SAP beschrieben neu berechnet. • Teil 1 endet zum Zeitpunkt der ersten Dosis in Teil 2. • Die Stichprobengröße wurde von 32 auf 40 Patienten erhöht, um mögliche Studiaussteiger zu erfassen. Initiale Schätzungen zur Stichprobengröße ließen keine Studiaussteiger zu. • Durch den schnellen Studieneinschluss, welcher die geplante Stichprobengröße noch vor der geplanten Neuabschätzung der Stichprobengröße (50 % der Patienten erreichen Woche 24) überschritt, wurde keine Neuabschätzung der Stichprobengröße durchgeführt. <p><u>Änderungen des SAP zur Teil 1 Analyse umfassten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Gleichung zur Berechnung des WPAI Verlust der Arbeitsproduktivität (SAP 6.7.6.3) wurde korrigiert („Q10“ wurde zu „10“ geändert). Die Gleichung für die Reduktion der HAE-Attackenrate gegenüber Placebo (SAP 8.6.1) wurde mit 100 % multipliziert und als prozentuale Reduktion anstelle eines Anteils angegeben. • Analyse von Pharmakodynamik-Daten schließt, wie in der Pharmakodynamik-Datenübertragungsvereinbarung festgelegt, hämolysierte Proben aus. • Die Berechnung der Einhaltung der Therapie wurde angepasst, um zusätzlich sowohl eine Berechnung pro Visite als auch für Teil 1 im Allgemeinen aufzunehmen. • Eine Definition für laryngeale Attacken wurde hinzugefügt und die Anzahl an laryngealen Attacken, die während des Teil 1 aufgetreten sind, wurde zusammengefasst. Laryngeale Attacken wurden als Attacken definiert welche eine sichtbare Schwellung im Mund/an der Zunge/an den Lippen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufwiesen, oder eines der folgenden Symptome für eine innere Schwellung aufwiesen: Kloß im Hals („Engegefühl“), Schluckbeschwerden, Stimmveränderung oder Atembeschwerden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Für die PP Population wurde eine Definition hinzugefügt, dass ein Patient, basierend auf der Kapselanzahl, mindestens eine Einhaltung der Therapie von > 85 % aufweisen musste.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> Männlich oder nicht schwangere, nicht stillende Frauen ≥ 12 Jahre alt In der Lage, eine Einverständniserklärung zu unterschreiben. Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings zwischen 12 und 17 Jahre alt sind, müssen in der Lage sein, eine Einverständniserklärung zu lesen, zu verstehen und zu unterschreiben, zusätzlich zu einer unterschriebenen Einverständniserklärung der Bezugsperson. Gewicht des Patienten ≥ 40 kg. Klinische Diagnose von HAE Typ 1 oder Typ 2 während des Screenings definiert als ein funktioneller C1-INH-Spiegel $< 50\%$ und ein C4-Spiegel $< LLN$ des Referenzbereichs. In Abwesenheit eines niedrigen C4-Spiegels während einer interkritischen Periode (z. B. wenn der Patient keine HAE-Attacke hat) ist eine der folgenden Möglichkeiten zur Bestätigung von HAE zulässig: <ul style="list-style-type: none"> Eine während der Screeningphase bekannt gewordene oder wahrscheinlich mit HAE Typ 1 oder Typ 2 assoziierte SERPING-1 Mutation. Bestätigte Familiengeschichte einer C1-INH Defizienz. Während einer HAE-Attacke innerhalb des Screenings erneut getesteter C4-Wert mit einem Resultat $< LLN$. Zugang und Möglichkeit der Verwendung von einer oder mehreren von den jeweils relevanten verantwortliche Behörden für die Behandlung von akuten HAE-Attacken zugelassenen On-Demand-Medikament (Icatibant, aus Plasma gewonnenes C1-INH, Ecallantid oder rekombinantes C1-INH). Cinryze[®] zur Behandlung einer akuten Behandlung von HAE-Attacken ist in diesem Zusammenhang eine erlaubte Medikation. Patienten müssen geeignet sein, dass eine Bedarfsmedikation die einzige medizinische Behandlung für ihre HAE-Erkrankung während der Studie ist, d. h., dass Patienten medizinisch geeignet sein müssen, ohne eine prophylaktische Behandlung von HAE auszukommen. Patienten müssen mindestens 2 HAE-Attacken während der maximal 56-tägigen Run-In Periode von Beginn des Screenings haben, die allen folgenden Kriterien entsprechen: <ul style="list-style-type: none"> Es handelt sich um einzelne Attacken, daher folgt per Definition der Beginn einer neuen Attacke nicht

		<p>innerhalb von 48 Stunden auf das Ende der vorherigen Attacke.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Attacke war behandlungsbedürftig, erforderte eine ärztliche Behandlung oder wurde anhand der Tagebuchaufzeichnungen des Patienten als funktionseinschränkend dokumentiert. Wenn der Patient nicht in der Lage ist, seinen täglichen Aktivitäten ohne Einschränkungen nachzugehen (z. B. der Patient beschreibt eine zumindest leichte Einschränkung seiner täglichen Aktivitäten während der HAE-Attacke), wird dies als funktionseinschränkend definiert. ○ Die Attacke muss als Symptom Schwellungen aufweisen. Schwellungen als Symptom beinhalten neben sichtbaren Schwellungen auch Symptome der oropharyngealen und abdominalen Region, welche auf innere Schwellungen hinweisen. ○ Die Attacken wurden vom Prüfarzt bestätigt. Patienten werden innerhalb von 2 Werktagen nach der HAE-Attacke kontaktiert und die Attacke sowie jegliche Rückfragen zu im eDiary vermerkten Angaben diskutiert. Patienten, welche zwei solcher Attacken dokumentieren, können an oder nach Tag 28 der Run-In Periode der Studienmedikation zugeordnet werden; Patienten, welche mindestens drei solcher Attacken dokumentierten, können an oder nach Tag 14 der Run-In Periode der Studienmedikation zugeordnet werden. <p>Unter keinen Umständen darf diese Run-In Voraussetzung hinsichtlich der Attacken gegenüber den Patienten offengelegt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Weibliche Patienten müssen mindestens eine der folgenden Voraussetzungen erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ● Eine Frau im gebärfähigen Alter (definiert als eine nicht-menopausale Erwachsene oder Jugendliche, welche keine Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder dokumentierte Funktionsunfähigkeit der Eierstöcke hat) stimmt der Verwendung einer akzeptablen empfängnisverhütenden Methode während der Studie und für 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation zu. Eine oder mehrere der nachfolgenden Methoden sind akzeptabel: <ol style="list-style-type: none"> a. Chirurgische Sterilisation (z. B. bilaterale Eileiterunterbindung oder Vasektomie des männlichen Partners). b. Einsetzen eines (hormonfreisetzenden) Intrauterinpessar (jederzeit vor oder während des Screenings eingesetzt). c. Progesteron allein (implantiert oder injiziert) oder orale (nur Norethisteron basierte) hormonale Verhütung assoziiert mit der Verhinderung des Eisprungs, welche mindestens 7 Tage vor Screening begonnen wurde. Hinweis: Desogestrel ist während der Studie nicht erlaubt. d. Kombinierte (Östrogen und Progesteron beinhaltende) orale, intravaginale oder transdermale hormonelle
--	--	--

		<p>Verhütung assoziiert mit der Verhinderung des Eisprungs.</p> <p>e. Kondom für Männer oder Frauen mit oder ohne Spermizid.</p> <p>f. Verwendung einer verschließenden Kappe (Diaphragma, Portio-Kappe) mit Spermizid (Schaum, Gel, Beschichtung, Creme, Suppositorium).</p> <p>Weibliche Patienten, welche für ≤ 2 Jahre als postmenopausal gelten und einen FSH-Spiegel von ≤ 40 mIU/ml aufweisen, müssen während der Studie und für 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation der Verwendung mindestens einer akzeptablen effektiven Methode der Empfängnisverhütung zustimmen (wie oben beschrieben).</p> <p>Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter, welche sich entweder sexuell abstinert erklären oder ausschließlich weibliche Geschlechtspartner haben, müssen keine empfängnisverhütenden Methoden verwenden. Abstinenz wird innerhalb dieser Studie als „Wahre Abstinenz: Wenn dies im Einklang mit der bevorzugten und üblichen Lebenseinstellung des Patienten steht“ definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weibliche Patienten, welche für > 2 Jahre als postmenopausal gelten, oder für ≤ 2 Jahre als postmenopausal gelten und einen FSH-Spiegel von > 40 mIU/ml aufweisen, oder eine Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder dokumentierte Funktionsunfähigkeit der Eierstöcke haben. • In früheren Protokollversionen wurden Kriterien für die Kontrazeption von männlichen Patienten und ihren weiblichen Partnern definiert, die in der Protokollversion 3.0 nicht mehr als Einschlusskriterien gelten. Die Beschreibung dieser Kriterien findet sich im Modul 4 von Berotralstat [4]. • Gemäß der Meinung des Prüfarztes wird vom Patienten erwartet, allen für die Studie notwendigen Prozeduren während der Dauer der Studie nachzukommen. Der Patient muss eine angemessene Folgebereitschaft mit allen Studienprozeduren aufweisen, von der Screening-Visite bis zur Randomisierung, einschließlich dem Führen eines Tagesbuchs über HAE-Attacken beginnend mit dem Screening. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche klinisch relevante medizinische oder psychiatrische Erkrankung oder medizinische Vorgeschichte, welche nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors die Fähigkeit des Patienten behindern würde, an der Studie teilzunehmen, oder es zu einem erhöhten Risiko für den Patienten kommen würde, wenn dieser an der Studie teilnähme. • Demenz, veränderter Geisteszustand oder jegliche psychiatrische Erkrankung oder in einer Institution durch eine offizielle oder gerichtliche Anordnung befindlich, welche das Verständnis oder die Erteilung einer Einverständniserklärung oder die Teilnahme an der Studie unmöglich macht
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Voraussichtliche Verwendung einer Kurzzeitprophylaxe gegen HAE-Attacken aufgrund eines zuvor geplanten Eingriffs während des Screenings oder der Studiendauer • Gleichzeitige Diagnose einer jeglichen anderen Form eines wiederkehrenden Angioödems. • Klinisch abnormales EKG zur Screening-Visite. Hierzu gehören u. a.: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ein QTcF von > 470 ms für Frauen und > 450 ms für Männer. 2. PR Intervall von > 220 ms (beide Geschlechter). 3. Häufiger als gelegentlich und/oder als Paare oder höheren Gruppierungen auftretende ventrikuläre und/oder arterielle vorzeitige Kontraktionen. • Jegliche klinische Vorgeschichte von Angina, Herzinfarkt, Ohnmacht, klinisch relevanter Herzrhythmusstörung, linksventrikulärer Hypertrophie, Kardiomyopathie oder jegliche andere kardiovaskuläre Abnormalität wie z. B. unzureichend kontrollierter Bluthochdruck. • Bekannte familiäre Vorgeschichte eines plötzlichen Herztodes. Eine familiäre Vorgeschichte eines plötzlichen Todes durch HAE ist kein Ausschlussgrund. • Vorgeschichte eines oder aktuell implantierter Defibrillator oder Herzschrittmacher. • Jegliche abnormale Laborparameter oder Urinuntersuchung beim Screening, welche nach Ansicht des Prüfarztes klinische relevant in Bezug auf die Studie ist. Eine während des Screenings erhobene berechnete Kreatinin-Clearance von ≤ 30 ml / min oder ein AST- oder ALT-Spiegel ≥ 3-fach über der ULN des Referenzbereichs gilt als Ausschlussgrund. • Vorherige Teilnahme an einer Studie mit Berotralstat. • Vermutete C1-INH Resistenz nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors. • Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb des Jahres vor dem Screening oder derzeitige Anzeichen einer stofflichen Abhängigkeit (Selbsteinschätzung von > 3 alkoholischen Getränken am Tag). • Positive Serologie für HIV oder aktuelle Infektion mit HBV oder HCV. • Schwanger, stillend oder plant während der Studie schwanger zu werden. • Positiver Test auf Arzneimittelmissbrauch Arzneimittel, welche als medizinische Behandlung auf Rezept eingesetzt werden). • Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln oder schwere Überempfindlichkeit/Anaphylaxie mit unklarer Ursache. • Verwendung von Androgenen oder Tranexamsäure für die Prophylaxe von HAE-Attacken innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening oder Beginn der Behandlung während der Studie. Prophylaxe ist definiert als die Einnahme von
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Medikamenten in Abwesenheit von Anzeichen einer HAE-Attacke.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von C1-INH für die Prophylaxe von HAE-Attacken innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening oder Beginn der Behandlung während der Studie. Die Verwendung von C1-INH ist weder für die Therapie von Attacken noch für die Prophylaxe eines unvorhersehbaren/ungeplanten Eingriffs zu keinem Zeitpunkt verboten. Prophylaxe ist definiert als die Einnahme von Medikamenten in Abwesenheit von Anzeichen einer HAE-Attacke. • Verwendung von Arzneimitteln, welche über CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 metabolisiert werden und ein enges therapeutisches Fenster aufweisen, innerhalb von 7 Tagen vor der Baseline-Visite oder geplanten Einnahme während der Studie. • Verwendung von Arzneimitteln, welche via P-gp transportiert werden und ein enges therapeutisches Fenster aufweisen, innerhalb von 7 Tagen vor der Baseline-Visite oder geplante Einnahme während der Studie. • Verwendung von ACE-Inhibitoren innerhalb von 7 Tagen vor der Baseline-Visite oder geplante Einnahme während der Studie. • Initiierung einer Östrogen-haltigen hormonellen Empfängnisverhütung innerhalb von 56 Tagen nach der Screening-Visite oder geplante Initiierung während der Studie (nur Teil 1 und Teil 2). Eine etablierte Verwendung (Initiierung \geq 56 Tage vor dem Screening) ist während der Studie erlaubt. • Jegliche aktuelle Teilnahme an einer Arzneimitteluntersuchenden Studie oder Einnahme eines Studienpräparats innerhalb von 30 Tagen nach der Screening-Visite. • Ein direktes Verwandtschaftsverhältnis zu Mitarbeitern des Sponsors, des Prüfarztes oder Mitarbeitern der Studienzentren, welche auf dem Delegationsprotokoll benannt sind. • In einer Institution von einer Regierung oder per gerichtlicher Anordnung untergebracht.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Mehrere Studienzentren in Nordamerika und Europa (57 Studienzentren in 11 Ländern, wovon in 40 Studienzentren Patienten registriert wurden).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Für das Dossier wurde ausschließlich die zulassungsrelevante Dosierung von 150 mg berücksichtigt.</p> <p><u>Behandlungsgruppe 1 (110 mg QD):</u></p> <p>Zwei 55 mg Kapseln Berotralstat für 48 Wochen für Teil 1 und Teil 2.</p> <p><u>Behandlungsgruppe 2 (150 mg QD):</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zwei 75 mg Kapseln Berotralstat für 48 Wochen für Teil 1 und Teil 2.</p> <p><u>Behandlungsgruppe 3a (Placebo in Teil 1):</u></p> <p>Placebo, 110 mg Berotralstat: Zwei Kapseln Placebo für 24 Wochen (Tag 1 bis 168) gefolgt von zwei Kapseln 55 mg von Berotralstat für 24 Wochen (Tag 169 bis 337).</p> <p><u>Behandlungsgruppe 3b (Placebo in Teil 1):</u></p> <p>Placebo 150 mg Berotralstat. Zwei Kapseln Placebo für 24 Wochen (Tag 1 bis 168) gefolgt von zwei 75 mg Kapseln Berotralstat für 24 Wochen (Tag 169 bis 337).</p> <p>Die Placebo-Kapseln glichen denen von Berotralstat, anstelle von Berotralstat enthielten die Placebo-Kapseln mikrokristalline Zellulose.</p> <p>Die Patienten wurden gebeten, die Studienmedikation jeden Tag ungefähr zur selben Zeit zur üblicherweise größten Mahlzeit zuzunehmen oder bis zu 30 Minuten danach.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien.</p> <p>Erhebungszeitpunkte. ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen. Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der gesamten 24-wöchigen Behandlungsperiode (Tag 1 bis zur ersten Dosis in Teil 2). <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Gesamtscore). • Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen bis einschließlich Woche 24. • Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der effektiven Behandlungsperiode (beginnend mit Tag 8 bis einschließlich der ersten Dosis in Teil 2). <p><u>Explorative Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patienten ohne eine HAE-Attacke über 24 Wochen. • Verwendung einer Medikation zur Behandlung akuter HAE-Attacken über 24 Wochen. • Anteil der Ansprecher definiert als eine mindestens 50 % relative Reduktion von Baseline in der adjustierten Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken. <p>Sicherheitsendpunkte (Teil 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patienten mit einem TEAE. • Anzahl und Anteil der Patienten, welche die Studie aufgrund von TEAE abbrachen. • Anzahl und Anteil der Patienten mit einem schwerwiegenden TEAE.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 TEAE (nach DMID „Adult Toxicity Table“). Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 behandlungsbedingten Laborabweichungen (nach DMID „Adult Toxicity Table“). <p><u>Gesundheitsbezogene Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D-5L Ergebnis. TSQM Ergebnis. WPAI Ergebnis.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn. mit Begründung	Siehe Änderungen unter Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die gepoolte SD der Attackenrate während der effektiven Therapieperiode (Tag 8 bis Tag 28) in der Studie APeX-1 betrug $\pm 0,55$ Attacken / Woche. Der beobachtete Behandlungsunterschied zwischen Berotralstat 125 mg (Gewichtsangabe bezieht sich auf das Salz, entspricht der 110 mg Dosierung in der Studie APeX-2) und Placebo in der gesamten Studienpopulation betrug 0,70 Attacken/Woche, was einer Reduktion von 73,8 % im Vergleich zu Placebo entspricht. Bei einer vorausgesetzten normalisierten Attackenrate von 1 Einheit bei Placebo und einer gemeinsamen SD von $\pm 0,55$ Attacken/Woche für die Attackenraten von Berotralstat und Placebo hat eine Stichprobengröße von 32 Patienten eine 94 % Power, eine Reduktion in der Rate von Attacken von 50 % (Behandlungsunterschied von 0,5 Attacken/Woche) zwischen Berotralstat und Placebo basierend auf einem 2-seitigen Signifikanztest von 0,05 zu detektieren. Die Stichprobengröße wurde auf etwa 40 Patienten für jede Behandlungsgruppe erhöht, um einer konservativen Aussteigerrate von 20 % gerecht zu werden.
7b	Falls notwendig. Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine ursprünglich geplante verblindete Zwischenanalyse für den Zweck der Reevaluierung der Studiengröße nachdem 50 % der Patienten (48 Patienten) die Woche 24 abgeschlossen hatten, wurde nicht durchgeführt. Eine Primäranalyse wurde nach Abschluss aller Patienten des Teil 1 geplant. Eine weitere Zwischenanalyse ist möglicherweise für behördliche Einreichungen notwendig, wenn 100 Patienten Woche 48 in entweder dieser oder der Studie BCX7353-204, einer offenen Sicherheitsstudie von zwei aktiven Dosierungen Berotralstat (110 mg und 150 mg), abgeschlossen haben. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts wird möglicherweise eine kombinierte Sicherheitsanalyse der Open-label Studie BCX7353-204 und der Studie APeX-2 durchgeführt. Zusätzlich wird möglicherweise eine Zusammenfassung der Attackenrate über die Zeit und des AE-QoL nach Visite zum Zeitpunkt der kombinierten Analyse durchgeführt.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u> Die Teilnahme an der Studie war streng freiwillig, ein Patient konnte seine Einwilligung jederzeit widerrufen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein Patient wurde aus den folgenden Gründen von der Studienmedikation ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches Auftreten eines abnormalen Laborparameters oder eines UE, das nach Ansicht des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten einschränkt, an den studienspezifischen Prozeduren teilzunehmen, oder das Risikoprofil des Patienten derartig verändert, dass die weitere Teilnahme nicht im besten Sinne des Patienten ist. • Bestätigte Erhöhung der ALT oder AST (gemäß DHS 2009). <ul style="list-style-type: none"> - > 8-fach ULN. - > 5-fach ULN über > 2 Wochen. - > 3-fach ULN und Gesamt-Bilirubin > 2-fach ULN oder INR > 1,5. - > 3-fach ULN, wenn von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im rechten Oberbauch, Druckempfindlichkeit, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie (> 5 %) begleitet. • Spätere Feststellung, dass Einschlusskriterien nicht erfüllt oder Ausschlusskriterien erfüllt sind. • Vorübergehendes oder Neuauftreten einer Erkrankung oder Beschwerden, welches nach Ansicht des Prüfarztes die Erhebung des klinischen Status in einem bedeutenden Maß beeinträchtigt. • Ein QTcF > 500 ms (durch wiederholtes EKG bestätigt). • Erhöhung des QTcF > 60 ms (durch wiederholtes EKG bestätigt) vom mittleren QTcF (durch dreifachen EKG zu Baseline erhoben) und einem simultanen absoluten QTcF von > 450 ms (Männer) oder > 470 ms (Frauen). • Patienten mit einem der Studienmedikation zugeschriebenen Ausschlag vom Grad 3 oder 4 wie in den Kriterien der DMID „Skin-mucotaneous“ beschrieben. Diese Patienten wurden von der Einnahme der Studienmedikation ausgeschlossen und nach bestmöglicher medizinischer Versorgung behandelt. Alle Patienten mit einem vermuteten arzneimittelbedingten Ausschlag mussten einer besonderen Beurteilung des Ausschlags unterzogen werden. Ein Ausschlag vom Grad 3 war definiert als Vesikulierung, feuchte Abschuppung oder Ulzerieren. Ein Ausschlag vom Grad 4 war definiert als exfoliative Dermatitis, Schleimhautbeteiligung, Kokardenerthem oder vermutetes Stevens-Johnson Syndrom oder Operationsbedürftige Nekrose. Patienten mit einem Ausschlag vom Grad 1 oder Grad 2 konnten weiter Berotrastat erhalten, wenn dies vom Prüfarzt, Patienten oder Sponsor als angemessen erachtet wird. Patienten, welche die Studienmedikation während Teil 1 abbrechen, wurden angehalten, an allen regulären Visitentagen und Prozeduren bis einschließlich Woche 24 teilzunehmen. Patienten, welche die Studienmedikation in Teil 1 oder Teil 2 aufgrund eines der genannten Gründe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		abbrachen, waren nicht für die Teilnahme an Teil 2 bzw. Teil 3 der Studie zugelassen.
8	Randomisierung. Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden mittels eines IxRS randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung. Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Baseline HAE-Attackenrate stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert.
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	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonals, den Patienten und gegenüber den Mitarbeitern der klinischen Forschung. Die Patienten wurden mittels eines IxRS randomisiert. Während Teil 1 sind Mitarbeiter des Sponsors ebenfalls gegenüber der Studienmedikation verblindet mit Ausnahme der Mitarbeiter, die für die Verwaltung des klinischen Prüfmaterials verantwortlich sind. Mitarbeiter, welche gegenüber der Zuweisung der Studienmedikation nicht verblindet sind, haben keinen Zugang zu Informationen auf Patientenebene für die Dauer der Studie. Mitarbeiter des Sponsors, welche mit den Studienzentren interagieren, verbleiben verblindet für Teil 2 der Studie, jedoch kann es beim Ausfüllen und Bearbeiten von notwendigen behördlichen Unterlagen zu einer Entblindung kommen. Zu jeder Zeit konnten vom unabhängigen DMC verschiedene Stufen der Verblindung erwirkt werden, um die Sicherheit des Patienten zu evaluieren.
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?	Die Patienten wurden mittels eines IxRS randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten. und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten. verblindet oder nicht verblindet. wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Die Studie ist in Teil 1 und Teil 2 doppelblind durchgeführt worden, Teil 3 verläuft offen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant. Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Berotralstat und Placebo wurden als identische Hartkapseln aus Gelatine auf die gleiche Art und Weise zu gleichen Zeitpunkten von den Patienten eingenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Es wurden 4 Endpunkte getestet: ein primärer Endpunkt und 3 sekundäre Endpunkte. Für jeden Endpunkt wurden 2 potenzielle Dosen gegenüber Placebo getestet. Die Typ 1 Fehlerrate wurde innerhalb der Studie über eine Kombination von hierarchischem Testen und der Hochberg Prozedur kontrolliert. Die 4 Endpunkte wurden in hierarchischer Art getestet und die 2 Dosen wurden mittels der Schritt-für-Schritt Hochberg Prozedur für jedes Level der Hierarchie getestet.</p> <p>Der erste zu testende Endpunkt ist der primäre Endpunkt, die Rate an bestätigten HAE-Attacken während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase von Teil 1. Mittels der Schritt-für-Schritt Hochberg Prozedur wurde jede der 2 Dosen bei einem $\alpha = 0,05$ aktiver Komparator gegen Placebo getestet.</p> <p>Wenn das Maximum der zwei p-Werte $< 0,05$ war, wurde die Nullhypothese eines nicht vorhandenen Unterschieds zwischen den Raten der Attacken für Patienten auf Placebo und aktiver Behandlung für beide Dosierungen verworfen und die Testung fuhr mit dem nächsten Endpunkt in der Hierarchie mit einem $\alpha = 0,05$ fort. Wenn das Maximum der zwei p-Werte $> 0,05$, das Minimum der zwei p-Werte jedoch $< 0,025$ war, wurde die Nullhypothese für die Dosis mit $p < 0,025$ verworfen und die Testung fuhr nur mit dieser Dosis mit dem nächsten Endpunkt und einem $\alpha = 0,025$ fort. Andererseits wurde die Nullhypothese für beide Dosierungen nicht verworfen, die Testung gestoppt und der nächste Endpunkt in der Hierarchie konnte getestet werden. Der erste, zweite, dritte und vierte Endpunkt in der Hierarchie waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der gesamten 24-wöchigen Behandlungsperiode (Tag 1 bis 168). 2. Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Gesamtscore). 3. Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen bis einschließlich Woche 24. 4. Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der effektiven Behandlungsperiode (beginnend mit Tag 8 bis einschließlich Woche 24). <p>Der oben beschriebene Prozess wurde für jeden Endpunkt durchgeführt, bis entweder alle Endpunkte getestet wurden oder die Testung aufgrund der Nicht-Verwerfung der Nullhypothese für beide Dosierungen eines früheren Endpunkts in der Hierarchie gestoppt wurde. Bei jedem Level der Hierarchie wurde die Schritt-für-Schritt Hochberg Prozedur genutzt, um Typ 1 Fehlerraten bei der Testung von 2 Dosierungen zu kontrollieren.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wenn nur eine Dosierung getestet wurde, wurde der Einzeltest mit einem $\alpha = 0,05$ durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt und den sekundären Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL“ wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Nordamerika vs. Europa) • Geschlecht • Abstammung (kaukasisch vs. andere) • Baseline HAE-Attackenrate (≥ 2 Attacken pro Monat vs. < 2 Attacken pro Monat) • Altersgruppe (< 18, 18 bis 65, > 65 Jahre) <p>Drei weitere Subgruppen wurden in <i>ad hoc</i> Analysen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewichtskategorie ($< 78,96$ kg und $\geq 78,96$ kg; Schwellenwert entspricht dem Median der ITT Population) • BMI Kategorie (Kategorisierung des BMI basierte auf den vom CDC angegebenen Werten für Erwachsene: $< 18,5$ kg/m²: Untergewicht, 18,5 – 24,9 kg/m²: Normalgewicht, 25,0 – 29,9 kg/m²: Übergewicht, > 30 kg/m²: Fettleibigkeit) • Vorherige Verwendung von Androgenen (ja vs. nein)
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	<p>a) Es wurden 121 Patienten in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die Behandlungsarme Berotralstat 110 mg (41 Patienten), Berotralstat 150 mg (40 Patienten) und Placebo (40 Patienten) randomisiert.</p> <p>b) Es erhielten 120 Patienten (Safety Population) die tatsächlich geplante Behandlung: Berotralstat 110 mg (41 Patienten), Berotralstat 150 mg (40 Patienten) und Placebo (39 Patienten). c) Es wurden 121 Patienten (ITT Population) berücksichtigt.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Patienten mit vorzeitigem Abbruch der Einnahme der Studienmedikation</u></p> <p>Berotralstat (110 mg): Gesamt = 4</p> <p><u>UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts = 1 • Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) = 1 • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes = 1 <p><u>Andere Gründe</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Empfundenes Fehlen der Wirksamkeit = 1 <p>Berotalstat (150 mg): Gesamt = 3 <u>UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Untersuchungen = 1 <p><u>Andere Gründe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Empfundenes Fehlen der Wirksamkeit = 1 Einwilligung zurückgezogen = 1 <p>Placebo: Gesamt = 5</p> <ul style="list-style-type: none"> Psychiatrische Erkrankungen = 1 <p><u>Andere Gründe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Empfundenes Fehlen der Wirksamkeit = 2 Einwilligung zurückgezogen = 1 Anderer Grund = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die Studie startete am 06.02.2018 (Screening des ersten Patienten).</p> <p>Erster Patient randomisiert am 14.03.2018 Erster Patient dosiert am 14.03.2018</p> <p>Letzte Patientensite vor Interim Cut-Off am 10.04.2019</p> <p>Datenbanksperre der primären Analyse (Ende von Teil 1): 09.05.2019 Datenbanksperre (Ende von Teil 2): 18.09.2019</p> <p>Studienende: 06.02.2022</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ACE: Angiotensin Converting Enzyme; AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; C1-INH: Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor); C4: Komplement 4 (complement 4); CDC: Center for Disease Control and Prevention; CYP: Cytochrom P450; DHS: Demographic and Health Survey; DMC: Data Monitoring Committee; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; eDiary: elektronisches Tagebuch (electronic diary); EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: European Quality of Life –0 5 Dimensionen, 5 Level; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; INR: Internationale normalisierte Rate; ITT: Intention to treat; IU: internationale Einheit (international unit); IxRS: Interaktives (Web/Voice)-Response-System; LLN: Normwertuntergrenze (lower limit of normal); PD: Pharmakodynamik; P-gp: P-Glykoprotein; PP: Per Protokoll; QD: einmal täglich (quaque die); QoL: Lebensqualität (Quality of Life); QTcF: QT-Intervall korrigiert nach Fridericia (QT interval corrected by Fridericia's formula); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAP: statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung (standard deviation); SERPING-1: Serpin Family G Member 1; TEAE: behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (treatment emergent adverse event); TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Normwertobergrenze (upper limit of normal); WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

Tabelle 4-107: Studiendesign und -methodik für Studie APeX-J

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele. Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei oralen Dosierungen von Berotralstat in der Prävention von HAE-Attacken bei Patienten mit HAE im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Die Studie bestehen jeweils aus drei Teilen:</p> <p>Teil 1: Verblindete kontrollierte Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und vom Prüfarzt bestätigte HAE-Attacken), Tag 1 bis 168 (Woche 24); RCT-Phase</p> <p>Teil 2: Verblindete Auswertung zur Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und vom Prüfarzt bestätigte HAE-Attacken), Woche 24 bis 52</p> <p>Teil 3: Offene Langzeit-Sicherheitsanalyse von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen), Woche 52 bis Woche 104 (Woche 144 in den USA)</p> <p>Für dieses Dossier relevant ist jeweils die 24-wöchige RCT-Phase (Teil 1). Details zu den Studienzielen von Teil 2 und 3 sind dem Modul 4 von Berotralstat [4] zu entnehmen.</p> <p>Die HAE-Attacken in der APeX-2-Studie werden als „Attacken“ bezeichnet, während die Attacken in der APeX-J-Studie als „Angioödem-Ereignisse“ bezeichnet werden. Beide Definitionen basieren auf den gleichen Daten [4] und werden in den nachfolgenden Beschreibungen immer als „Attacke“ bezeichnet.</p> <p><u>Primäres Studienziel (Teil 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung der Wirksamkeit von Berotralstat in den Dosierungen 110 mg und 150 mg über 24 Wochen in der Prävention von HAE-Attacken bei Patienten mit HAE im Vergleich zu Placebo <p><u>Sekundäre Studienziele (Teil 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Berotralstat (110 mg und 150 mg) über 24 Wochen • Beurteilung der Effekte von Berotralstat auf die Krankheitsaktivität und Charakteristik der HAE-Attacken • Bewertung der Effekte von Berotralstat auf die Lebensqualität • Charakterisierung der pharmakodynamischen Effekte von Berotralstat
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel. faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebo-kontrollierte parallele Phase-III-Studie.</p> <p>Die Studie besteht aus einer maximal 10-wöchigen Screening Phase inklusive einer 14- bis 56-tägigen prospektiven HAE-Attacken Run-In Phase, um die Eignung für die Studie festzustellen. Im Anschluss erfolgt für den Teil 1 (Tag 1 bis</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Woche 24 [Tag 168]) der Studie eine verblindete Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 (Berotralstat 110 mg, Berotralstat 150 mg, Placebo). Details zu den Studienzielen von Teil 2 und 3 sind dem Modul 4 von Berotralstat [4] zu entnehmen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien). mit Begründung	<p>Das Originalprotokoll vom 19.07.2018 wurde fünfmal geändert:</p> <p>Version 1.0 (19.07.2018)</p> <p>Version 1.1 (01.10.2018) entspricht Version 3.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die PMDA Einreichungsdiskussion eingeschlossen; beinhaltet das Feedback, welches vom PMDA Reviewer am 26.09.2018 und 01.10.2018 erhalten wurde. <p>Version 2.0 (26.09.2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptzweck der Änderung war der Einschluss der Rückmeldungen zum PMDA Feedback vom 21.09.2018. Diese Version wurde als überholt angesehen und nicht an die PMDA oder die Studienzentren verteilt. <p>Version 3.0 (11.10.2018) entspricht der von der PMDA angenommenen Version 1.1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptzweck der Änderung war der Einschluss der Rückmeldungen zum PMDA Feedback vom 21.09.2018 und 01.10.2018. <p>Version 4.0 (15.10.2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptzweck der Änderung: Einschluss der Antworten an PMDA und der allgemein notwendigen Änderungen basierend auf den Erfahrungen aus anderen Berotralstat-Studien. <p>Version 5.0 (29.08.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptzweck der Änderung: Ergänzung des Teil 3, welcher Open-Label durchgeführt wird und die Studie bis Woche 107 verlängert (Behandlung bis einschließlich Woche 104 mit einer 3-wöchigen Post-Treatment Follow-Up Visite). Umstellung der Patienten von der 110 mg Dosis auf die 150 mg Dosis während Teil 3. Präzisierung der Anforderungen für das Berichten eines SUE sowie eines Ausschlags. <p>Version 6.0 (07.08.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptzweck der Änderung: Umwandlung der Studie in eine Postmarketing Studie sobald Berotralstat in Japan zugelassen ist. Der Sponsor der Studie wird sich von BioCryst Pharmaceuticals, Inc. in den Zulassungsinhaber in Japan (OrphanPacific, Inc.) ändern. BioCryst Pharmaceuticals, Inc. wird die Studie weiterhin beaufsichtigen. Die Studie wird in Übereinstimmung mit den Postmarketing Bestimmungen durchgeführt: Nur zugelassen Formulierungen und Dosierungsregime werden in der Studie verwendet. Sollte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Berotrastat nicht kommerziell verfügbar sein, wenn der jeweils erste Patient an einem Standort die Woche 104 erreicht, wird der Zeitplan verlängert. Zusätzliche Telefonanrufe werden alle 4 Wochen durchgeführt (Woche 108, 112, etc.), sowie klinische Visiten alle 12 Wochen (Woche 116, etc.) bis Berotrastat kommerziell verfügbar ist.</p> <p>Die hier angegebenen Informationen basieren auf der Version 6.0 vom 07.08.2020.</p> <p>Änderungen in der geplanten Analyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Definition der Population der Screening-Versager wurde von „Patienten haben die Behandlung nicht erhalten“ in „Patienten, die nicht randomisiert und als Screening-Versager im elektronischen Case Report Form beschrieben sind“ geändert. • Die Definition der PP Population wurde so geändert, dass diese $\geq 85\%$ Behandlungsübereinstimmung als Einschlusskriterium beinhaltet. • Teil 1 ist definiert als „Tag 1 bis zu der ersten Dosis von Teil 2“, anstelle von „Tag 1 bis einschließlich Tag 168“. • Die gesamte Dosierungsphase für Teil 1 ist definiert als „Tag 1 bis zur ersten Dosis in Teil 2“ anstelle von „Tag 1 bis einschließlich Tag 168 und
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich oder nicht schwangere, nicht stillende Frauen ≥ 12 Jahre alt • In der Lage, eine Einverständniserklärung zu unterschreiben. Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings zwischen 12 und 17 Jahre alt sind, müssen in der Lage sein, eine Einverständniserklärung zu lesen, zu verstehen und zu unterschreiben, zusätzlich zu einer unterschriebenen Einverständniserklärung der Bezugsperson. • Klinische Diagnose von HAE Typ 1 oder Typ 2 während des Screenings definiert als ein funktioneller C1-INH-Spiegel $< 50\%$ und ein C4-Spiegel $< LLN$ des Referenzbereichs. In Abwesenheit eines niedrigen C4-Spiegels während einer interkritischen Periode (z. B. wenn der Patient keine HAE-Attacke hat) ist eine der folgenden Möglichkeiten zur Bestätigung von HAE zulässig: <ul style="list-style-type: none"> • Eine während der Screeningphase bekannt gewordene oder wahrscheinlich mit HAE Typ 1 der Typ 2 assoziierte SERPING-1 Mutation. • Bestätigte Familiengeschichte einer C1-INH Defizienz. • Während einer HAE-Attacke innerhalb des Screenings erneut getesteter C4-Wert mit einem Resultat $< LLN$. • Zugang und Möglichkeit der Verwendung von einer oder mehreren von den jeweils relevanten verantwortlichen

		<p>Behörden für die Behandlung von akuten HAE-Attacken zugelassenen On-Demand-Medikament (Icatibant, aus Plasma gewonnenes C1-INH, Ecallantid oder rekombinantes C1-INH). Cinryze® zur Behandlung einer akuten Behandlung von HAE-Attacken ist in diesem Zusammenhang eine erlaubte Medikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten müssen geeignet sein, dass eine Bedarfsmedikation die einzige medizinische Behandlung für ihre HAE-Erkrankung während der Studie ist, d. h., dass Patienten medizinisch geeignet sein müssen, ohne eine prophylaktische Behandlung von HAE auszukommen. • Patienten müssen mindestens 2 HAE-Attacken während der maximal 56-tägigen Run-In Periode von Beginn des Screenings haben, die allen folgenden Kriterien entsprechen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Es handelt sich um einzelne Attacken, daher folgt per Definition der Beginn einer neuen Attacke nicht innerhalb von 48 Stunden auf das Ende der vorherigen Attacke. ○ Die Attacke war behandlungsbedürftig, erforderte eine ärztliche Behandlung oder wurde anhand der Tagebuchaufzeichnungen des Patienten als funktionseinschränkend dokumentiert. Wenn der Patient nicht in der Lage ist, seinen täglichen Aktivitäten ohne Einschränkungen nachzugehen (z. B. der Patient beschreibt eine zumindest leichte Einschränkung seiner täglichen Aktivitäten, während der HAE-Attacke), wird dies als funktionseinschränkend definiert. ○ Die Attacke muss als Symptom Schwellungen aufweisen. Schwellungen als Symptom beinhalten neben sichtbaren Schwellungen auch Symptome der oropharyngealen und abdominalen Region, welche auf innere Schwellungen hinweisen. ○ Die Attacken wurden vom Prüfarzt bestätigt. Patienten werden innerhalb von 2 Werktagen nach der HAE-Attacke kontaktiert und die Attacke sowie jegliche Rückfragen zu im eDiary vermerkten Angaben diskutiert. Patienten, welche zwei solcher Attacken dokumentieren, können an oder nach Tag 28 der Run-In Periode der Studienmedikation zugeordnet werden; Patienten, welche mindestens drei solcher Attacken dokumentierten, können an oder nach Tag 14 der Run-In Periode der Studienmedikation zugeordnet werden. <p>Unter keinen Umständen darf diese Run-In Voraussetzung hinsichtlich der Attacken gegenüber den Patienten offengelegt werden.</p> • Weibliche Patienten müssen mindestens eine der folgenden Voraussetzungen erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> • Eine Frau im gebärfähigen Alter (definiert als eine nicht-menopausale Erwachsene oder Jugendliche, welche keine Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder dokumentierte Funktionsunfähigkeit der Eierstöcke hat) stimmt der Verwendung einer akzeptablen empfängnisverhütenden Methode während der Studie und für 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der
--	--	--

		<p>Studienmedikation zu. Eine oder mehrere der nachfolgenden Methoden sind akzeptabel:</p> <ol style="list-style-type: none"> Chirurgische Sterilisation (z. B. bilaterale Eileiterunterbindung oder Vasektomie des männlichen Partners). Einsetzen eines (hormonfreisetzenden) Intrauterinpressar (jederzeit vor oder während des Screenings eingesetzt). Progesteron allein (implantiert oder injiziert) oder orale (nur Norethisteron basierte) hormonale Verhütung assoziiert mit der Verhinderung des Eisprungs, welche mindestens 7 Tage vor Screening begonnen wurde. Hinweis: Desogestrel ist während der Studie nicht erlaubt. Kombinierte (Östrogen und Progesteron beinhaltende) orale, intravaginale oder transdermale hormonelle Verhütung assoziiert mit der Verhinderung des Eisprungs. Kondom für Männer oder Frauen mit oder ohne Spermizid. Verwendung einer verschließenden Kappe (Diaphragma, Portio-Kappe) mit Spermizid (Schaum, Gel, Beschichtung, Creme, Suppositorium). <p>Weibliche Patienten, welche für ≤ 2 Jahre als postmenopausal gelten und einen FSH-Spiegel von ≤ 40 mIU/ml aufweisen, müssen während der Studie und für 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation der Verwendung mindestens einer akzeptablen effektiven Methode der Empfängnisverhütung zustimmen (wie oben beschrieben).</p> <p>Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter, welche sich entweder sexuell abstinent erklären oder ausschließlich weibliche Geschlechtspartner haben, müssen keine empfängnisverhütenden Methoden verwenden. Abstinenz wird innerhalb dieser Studie als „Wahre Abstinenz: Wenn dies im Einklang mit der bevorzugten und üblichen Lebenseinstellung des Patienten steht“ definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> Weibliche Patienten, welche für > 2 Jahre als postmenopausal gelten, oder für ≤ 2 Jahre als postmenopausal gelten und einen FSH-Spiegel von > 40 mIU/ml aufweisen, oder eine Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder dokumentierte Funktionsunfähigkeit der Eierstöcke haben. In früheren Protokollversionen wurden Kriterien für die Kontrazeption von männlichen Patienten und ihren weiblichen Partnern definiert, die in der Protokollversion 3.0 nicht mehr als Einschlusskriterien gelten. Die Beschreibung dieser Kriterien findet sich im Modul 4 von Berotralstat [4]. Gemäß der Meinung des Prüfarztes wird vom Patienten erwartet, allen für die Studie notwendigen Prozeduren während der Dauer der Studie nachzukommen. Der Patient muss eine angemessene Folgebereitschaft mit allen Studienprozeduren aufweisen, von der Screening-Visite bis zur Randomisierung, einschließlich dem Führen eines
--	--	--

		<p>Tagebuchs über HAE-Attacken beginnend mit dem Screening.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche klinisch relevante medizinische oder psychiatrische Erkrankung oder medizinische Vorgeschichte, welche nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors die Fähigkeit des Patienten behindern würde, an der Studie teilzunehmen, oder es zu einem erhöhten Risiko für den Patienten kommen würde, wenn dieser an der Studie teilnähme. • Demenz, veränderter Geisteszustand oder jegliche psychiatrische Erkrankung oder in einer Institution durch eine offizielle oder gerichtliche Anordnung befindlich, welche das Verständnis oder die Erteilung einer Einverständniserklärung oder die Teilnahme an der Studie unmöglich macht • Voraussichtliche Verwendung einer Kurzzeitprophylaxe gegen HAE-Attacken aufgrund eines zuvor geplanten Eingriffs während des Screenings oder der Studiendauer • Gleichzeitige Diagnose einer jeglichen anderen Form eines wiederkehrenden Angioödems. • Klinisch abnormales Elektrokardiogram zur Screening-Visite. Dies schließt ein, ist aber nicht begrenzt auf, ein QT-Intervall korrigiert nach Fridericia von > 470 ms für Frauen und > 450 ms für Männer oder ventrikuläre und/oder arterielle vorzeitige Kontraktionen, welche häufiger als gelegentlich sind und/oder als Paare oder höheren Gruppierungen auftreten. • Jegliche klinische Vorgeschichte von Angina, Herzinfarkt, Ohnmacht, klinisch relevanter Herzrhythmusstörung, linksventrikulärer Hypertrophie, Kardiomyopathie oder jegliche andere kardiovaskuläre Abnormalität wie z. B. unzureichend kontrollierter Bluthochdruck. • Bekannte familiäre Vorgeschichte eines plötzlichen Herztodes. Eine familiäre Vorgeschichte eines plötzlichen Todes durch HAE ist kein Ausschlussgrund. • Vorgeschichte eines oder aktuell implantierter Defibrillator oder Herzschrittmacher. • Jegliche abnormale Laborparameter oder Urinuntersuchung beim Screening, welche nach Ansicht des Prüfarztes klinische relevant in Bezug auf die Studie ist. Eine während des Screenings erhobene berechnete Kreatinin-Clearance von ≤ 30 ml / min oder ein AST- oder ALT-Spiegel ≥ 3-fach über der ULN des Referenzbereichs gilt als Ausschlussgrund. • Vorherige Teilnahme an einer Studie mit Berotralstat. • Vermutete C1-INH Resistenz nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors. • Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb des Jahres vor dem Screening oder derzeitige Anzeichen einer stofflichen Abhängigkeit (Selbsteinschätzung von > 3 alkoholischen Getränken am Tag). • Positive Serologie für HIV oder aktuelle Infektion mit HBV oder HCV.
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Schwanger, stillend oder plant während der Studie schwanger zu werden. • Positiver Test auf Arzneimittelmissbrauch (Arzneimittel, welche als medizinische Behandlung auf Rezept eingesetzt werden). • Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln oder schwere Überempfindlichkeit/Anaphylaxie mit unklarer Ursache. • Verwendung von Androgenen oder Tranexamsäure für die Prophylaxe von HAE-Attacken innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening oder Beginn der Behandlung während der Studie. Prophylaxe ist definiert als die Einnahme von Medikamenten in Abwesenheit von Anzeichen einer HAE-Attacke. • Verwendung von C1-INH für die Prophylaxe von HAE-Attacken innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening oder Beginn der Behandlung während der Studie. Die Verwendung von C1-INH ist weder für die Therapie von Attacken noch für die Prophylaxe eines unvorhersehbaren/ungeplanten Eingriffs zu keinem Zeitpunkt verboten. Prophylaxe ist definiert als die Einnahme von Medikamenten in Abwesenheit von Anzeichen einer HAE-Attacke. • Verwendung von Arzneimitteln, welche über CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 metabolisiert werden und ein enges therapeutisches Fenster aufweisen, innerhalb von 7 Tagen vor der Baseline-Visite oder geplanten Einnahme während der Studie. • Verwendung von Arzneimitteln, welche via P-gp transportiert werden und ein enges therapeutisches Fenster aufweisen, innerhalb von 7 Tagen vor der Baseline-Visite oder geplante Einnahme während der Studie. • Verwendung von ACE-Inhibitoren innerhalb von 7 Tagen vor der Baseline-Visite oder geplante Einnahme während der Studie. • Initiierung einer Östrogen-haltigen hormonellen Empfängnisverhütung innerhalb von 56 Tagen nach der Screening-Visite oder geplante Initiierung während der Studie (nur Teil 1 und Teil 2). Eine etablierte Verwendung (Initiierung \geq 56 Tage vor dem Screening) ist während der Studie erlaubt. • Jegliche aktuelle Teilnahme an einer Arzneimitteluntersuchenden Studie oder Einnahme eines Studienpräparats innerhalb von 30 Tagen nach der Screening-Visite. • Ein direktes Verwandtschaftsverhältnis zu Mitarbeitern des Sponsors, des Prüfarztes oder Mitarbeitern der Studienzentren, welche auf dem Delegationsprotokoll benannt sind. • In einer Institution von einer Regierung oder per gerichtlicher Anordnung untergebracht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	11 Studienzentren in Japan
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Für das Dossier wurde ausschließlich die zulassungsrelevante Dosierung von 150 mg berücksichtigt.</p> <p><u>Behandlungsgruppe 1 (110 mg OD):</u></p> <p>Zwei 55 mg Kapseln Berotralstat für 52 Wochen für Teil 1 und Teil 2.</p> <p><u>Behandlungsgruppe 2 (150 mg OD):</u></p> <p>Zwei 75 mg Kapseln Berotralstat für 52 Wochen für Teil 1 und Teil 2.</p> <p><u>Behandlungsgruppe 3a (Placebo in Teil 1):</u></p> <p>Placebo, 110 mg Berotralstat: Zwei Kapseln Placebo für 24 Wochen (Tag 1 bis 168) gefolgt von zwei Kapseln 55 mg von Berotralstat 28 Wochen (Tag 169 bis 337).</p> <p><u>Behandlungsgruppe 3b (Placebo in Teil 1):</u></p> <p>Placebo 150 mg Berotralstat. Zwei Kapseln Placebo für 24 Wochen (Tag 1 bis 168) gefolgt von zwei 75 mg Kapseln Berotralstat für 28 Wochen (Tag 169 bis 337).</p> <p>Die Placebo-Kapseln glichen denen von Berotralstat, anstelle von Berotralstat enthielten die Placebo-Kapseln mikrokristalline Zellulose.</p> <p>Die Patienten wurden gebeten, die Studienmedikation jeden Tag ungefähr zur selben Zeit zur üblicherweise größten Mahlzeit zuzunehmen oder bis zu 30 Minuten danach.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien. Erhebungszeitpunkte. ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen. Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der gesamten 24-wöchigen Behandlungsperiode (Tag 1 bis zur ersten Dosis in Teil 2). <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Gesamtscore). Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen bis einschließlich Woche 24. Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der effektiven Behandlungsperiode (beginnend mit Tag 8 bis einschließlich der ersten Dosis in Teil 2). <p><u>Explorative Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl und Anteil der Patienten ohne eine HAE-Attacke über 24 Wochen. Verwendung einer Medikation zur Behandlung akuter HAE-Attacken über 24 Wochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Ansprecher definiert als eine mindestens 50 %, mindestens 70 %, und mindestens 90 % relative Reduktion von Baseline in der Rate der Expertenbestätigten HAE-Attacken während der Behandlung, verglichen mit der Rate an Expertenbestätigten HAE-Attacken zu Baseline. <p>Sicherheitsendpunkte (Teil 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patienten mit einem TEAE. • Anzahl und Anteil der Patienten, welche die Studie aufgrund von TEAE abbrachen. • Anzahl und Anteil der Patienten mit einem schwerwiegenden TEAE. • Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 TEAE (nach DMID „Adult Toxicity Table“). • Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 behandlungsbedingten Laborabweichungen (nach DMID „Adult Toxicity Table“). <p><u>Gesundheitsbezogene Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-5L Ergebnis. • TSQM Ergebnis. • WPAI Ergebnis.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn. mit Begründung	Siehe Änderungen unter Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Unter der Annahme einer wöchentlichen HAE-Attackenrate für Placebo von 0,9 und einer allgemeinen SD von 0,50 HAE-Attacke pro Woche für Berotralstat und mit 8 Patienten pro Behandlungsgruppe in der aktuellen Studie allein läge die Power, um eine ≥ 67 % Reduktion der HAE-Attackenrate (ein Unterschied von 0,6 Angioödem-Events pro Woche) für jeden Vergleich von HAE-Attackenrate zwischen aktiver und Placebo-Behandlung zu detektieren, bei 61 %.</p> <p>Gemäß Protokoll ist eine kombinierte Analyse der Studien APeX-J und APeX-2 vorgesehen. Die kombinierten Studien haben eine Fallzahl von 40 Patienten pro Behandlungsgruppe (APeX-J = 8; APeX-2 = 32). Bei ansonsten gleichen Voraussetzungen ergibt sich eine Power für einen paarweisen Vergleich mit Placebo von > 99 %.</p>
7b	Falls notwendig. Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Zwischenanalysen:</u></p> <p>Zwischenanalysen werden möglicherweise während des laufenden Teil 2 und Teil 3 durchgeführt, um behördliche Einreichungen zu unterstützen.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Teilnahme an der Studie war streng freiwillig, ein Patient konnte seine Einwilligung jederzeit widerrufen.</p> <p>Ein Patient wurde aus den folgenden Gründen von der Studienmedikation ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliches Auftreten eines abnormalen Laborparameters oder eines UE, das nach Ansicht des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten einschränkt, an den studienspezifischen Prozeduren teilzunehmen, oder das Risikoprofil des Patienten derartig verändert, dass die weitere Teilnahme nicht im besten Sinne des Patienten ist. • Wiederauftreten einer behandlungsbedingten bestätigten Erhöhung von AST oder ALT > 5-fach ULN, wenn die Behandlung mit Berotralstat wieder aufgenommen wurde, nachdem die Unterbrechungskriterien erreicht wurden. • Behandlungsbedingte Erhöhung von ALT oder AST > 3-fach ULN kombiniert mit entweder einer Laboranomalität, die auf eine signifikante hepatische Vergiftung (z. B. Erreichen des Hy's Gesetz, Gesamt- Bilirubin > 2-fach ULN ODER mit INR > 1,5) oder mit Symptomen einer akuten Hepatitis (z. B. schweres Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Druckempfindlichkeit, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie [$> 5\%$]). • Spätere Feststellung, dass Einschlusskriterien nicht erfüllt oder Ausschlusskriterien erfüllt sind. • Vorübergehendes oder Neuauftreten einer Erkrankung oder Beschwerden, welches nach Ansicht des Prüfarztes die Erhebung des klinischen Status in einem bedeutenden Maß beeinträchtigt. • Ein QTcF > 500 ms (durch wiederholtes EKG bestätigt). • Erhöhung des QTcF > 60 ms (durch wiederholtes EKG bestätigt) vom mittleren QTcF (durch dreifachen EKG zu Baseline erhoben) und einem simultanen absoluten QTcF von > 450 ms (Männer) oder > 470 ms (Frauen). • Patienten mit einem der Studienmedikation zugeschriebenen Ausschlag vom Grad 3 oder 4 wie in den Kriterien der DMID „Skin-mucotaneous“ beschrieben. Diese Patienten wurden von der Einnahme der Studienmedikation ausgeschlossen und nach bestmöglicher medizinischer Versorgung behandelt. Alle Patienten mit einem vermuteten arzneimittelbedingten Ausschlag mussten einer besonderen Beurteilung des Ausschlags unterzogen werden. Ein Ausschlag vom Grad 3 war definiert als Vesikulierung, feuchte Abschuppung oder Ulzerieren. Ein Ausschlag vom Grad 4 war definiert als exfoliative Dermatitis, Schleimhautbeteiligung, Kokardenerythem oder vermutetes Stevens-Johnson Syndrom oder Operationsbedürftige Nekrose. Patienten mit einem Ausschlag vom Grad 1 oder Grad 2 konnten weiter Berotralstat erhalten, wenn dies vom Prüfarzt, Patienten oder Sponsor als angemessen erachtet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wird. Patienten, welche die Studienmedikation während Teil 1 abbrachen, wurden angehalten, an allen regulären Visitentagen und Prozeduren bis einschließlich Woche 24 teilzunehmen. Patienten, welche die Studienmedikation in Teil 1 oder Teil 2 aufgrund eines der genannten Gründe abbrachen, waren nicht für die Teilnahme an Teil 2 bzw. Teil 3 der Studie zugelassen.
8	Randomisierung. Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden mittels eines IxRS randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung. Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Baseline HAE-Attackenrate stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert.
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	Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonals, den Patienten und gegenüber den Mitarbeitern der klinischen Forschung. Die Patienten wurden mittels eines IxRS randomisiert. Während Teil 1 sind Mitarbeiter des Sponsors ebenfalls gegenüber der Studienmedikation verblindet mit Ausnahme der Mitarbeiter, die für die Verwaltung des klinischen Prüfmaterials verantwortlich sind. Mitarbeiter, welche gegenüber der Zuweisung der Studienmedikation nicht verblindet sind, haben keinen Zugang zu Informationen auf Patientenebene für die Dauer der Studie. Mitarbeiter des Sponsors, welche mit den Studienzentren interagieren, verbleiben verblindet für Teil 2 der Studie, jedoch kann es beim Ausfüllen und Bearbeiten von notwendigen behördlichen Unterlagen zu einer Entblindung kommen. Zu jeder Zeit konnten vom unabhängigen DMC verschiedene Stufen der Verblindung erwirkt werden, um die Sicherheit des Patienten zu evaluieren.
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?	Die Patienten wurden mittels eines IxRS randomisiert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten. und / oder c) diejenigen, die die	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Die Studie ist in Teil 1 und Teil 2 doppelblind durchgeführt worden, Teil 3 verläuft offen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilen. verblindet oder nicht verblindet. wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant. Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Berotrastat und Placebo wurden als identische Hartkapseln aus Gelatine auf die gleiche Art und Weise zu gleichen Zeitpunkten von den Patienten eingenommen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Es wurden 4 Endpunkte getestet: ein primärer Endpunkt und 3 sekundäre Endpunkte. Für jeden Endpunkt wurden 2 potenzielle Dosen gegenüber Placebo getestet. Die Typ 1 Fehlerrate wurde innerhalb der Studie über eine Kombination von hierarchischem Testen und der Hochberg Prozedur kontrolliert. Die 4 Endpunkte wurden in hierarchischer Art getestet und die 2 Dosen wurden mittels der Schritt-für-Schritt Hochberg Prozedur für jedes Level der Hierarchie getestet.</p> <p>Der erste zu testende Endpunkt ist der primäre Endpunkt, die Rate an bestätigten HAE-Attacken während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase von Teil 1. Mittels der Schritt-für-Schritt Hochberg Prozedur wurde jede der 2 Dosen bei einem $\alpha = 0,05$ aktiver Komparator gegen Placebo getestet.</p> <p>Wenn das Maximum der zwei p-Werte $< 0,05$ war, wurde die Nullhypothese eines nicht vorhandenen Unterschieds zwischen den Raten der Attacken für Patienten auf Placebo und aktiver Behandlung für beide Dosierungen verworfen und die Testung fuhr mit dem nächsten Endpunkt in der Hierarchie mit einem $\alpha = 0,05$ fort. Wenn das Maximum der zwei p-Werte $> 0,05$, das Minimum der zwei p-Werte jedoch $< 0,025$ war, wurde die Nullhypothese für die Dosis mit $p < 0,025$ verworfen und die Testung fuhr nur mit dieser Dosis mit dem nächsten Endpunkt und einem $\alpha = 0,025$ fort. Andererseits wurde die Nullhypothese für beide Dosierungen nicht verworfen, die Testung gestoppt und der nächste Endpunkt in der Hierarchie konnte getestet werden. Der erste, zweite, dritte und vierte Endpunkt in der Hierarchie waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der gesamten 24-wöchigen Behandlungsperiode (Tag 1 bis 168). 2. Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Gesamtscore). 3. Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen bis einschließlich Woche 24. 4. Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der effektiven Behandlungsperiode (beginnend mit Tag 8 bis einschließlich Woche 24).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt und den sekundären Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL“ wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Nordamerika vs. Europa) • Geschlecht • Abstammung (kaukasisch vs. andere) • Baseline HAE-Attackenrate (≥ 2 Attacken pro Monat vs. < 2 Attacken pro Monat) • Altersgruppe (< 17, 18 bis 65, > 65 Jahre) <p>Drei weitere Subgruppen wurden in <i>ad hoc</i> Analysen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewichtskategorie ($< 62,60$ kg und $\geq 62,60$ kg; Schwellenwert entspricht dem Median der ITT Population) • BMI Kategorie (Kategorisierung des BMI basierte auf den vom CDC angegebenen Werten für Erwachsene: $< 18,5$ kg/m²: Untergewicht, 18,5 – 24,9 kg/m²: Normalgewicht, 25,0 – 29,9 kg/m²: Übergewicht, > 30 kg/m²: Fettleibigkeit) • Vorherige Verwendung von Androgenen (ja vs. nein)
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	<p>a) Es wurden 19 Patienten in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die Behandlungsarme Berotralstat 110 mg (6 Patienten), Berotralstat 150 mg (7 Patienten) und Placebo (6 Patienten) randomisiert.</p> <p>b) Es erhielten 19 Patienten (Safety Population) die tatsächlich geplante Behandlung: Berotralstat 110 mg (6 Patienten), Berotralstat 150 mg (7 Patienten) und Placebo (6 Patienten).</p> <p>c) Es wurden 19 Patienten (ITT Population) berücksichtigt.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Patienten mit vorzeitigem Abbruch der Einnahme der Studienmedikation</u></p> <p>Berotralstat (110 mg): Gesamt = 0</p> <p>Berotralstat (150 mg): Gesamt = 0</p> <p>Placebo: Gesamt = 1 UE: <ul style="list-style-type: none"> • Ausschlag </p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie startete am 27.12.2018 (Screening des ersten Patienten). Erster Patient randomisiert am 28.02.2019 Erster Patient dosiert am 28.03.2019 Letzte Patientensite vor Interim Cut-Off am 15.11.2019 Datenbanksperre der primären Analyse (Ende von Teil 1): 06.12.2019 Datenbanksperre für die Analyse des Teil 2: 29.05.2020 Studienende: 08.07.2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ACE: Angiotensin Converting Enzyme; AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; C1-INH: Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor); C4: Komplement 4 (complement 4); CDC: Center for Disease Control and Prevention; CYP: Cytochrom P450; DHS: Demographic and Health Survey; DMC: Data Monitoring Committee; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; eDiary: elektronisches Tagebuch (electronic diary); EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: European Quality of Life –0 5 Dimensionen, 5 Level; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; INR: Internationale normalisierte Rate; ITT: Intention to treat; IU: internationale Einheit (international unit); IxRS: Interaktives (Web/Voice)-Response-System; LLN: Normwertuntergrenze (lower limit of normal); PD: Pharmakodynamik; P-gp: P-Glykoprotein; PP: Per Protokoll; QD: einmal täglich (quaque die); QoL: Lebensqualität (Quality of Life); QTcF: QT-Intervall korrigiert nach Fridericia (QT interval corrected by Fridericia's formula); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAP: statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung (standard deviation); SERPING-1: Serpin Family G Member 1; TEAE: behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (treatment emergent adverse event); TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Normwertobergrenze (upper limit of normal); WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>		

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

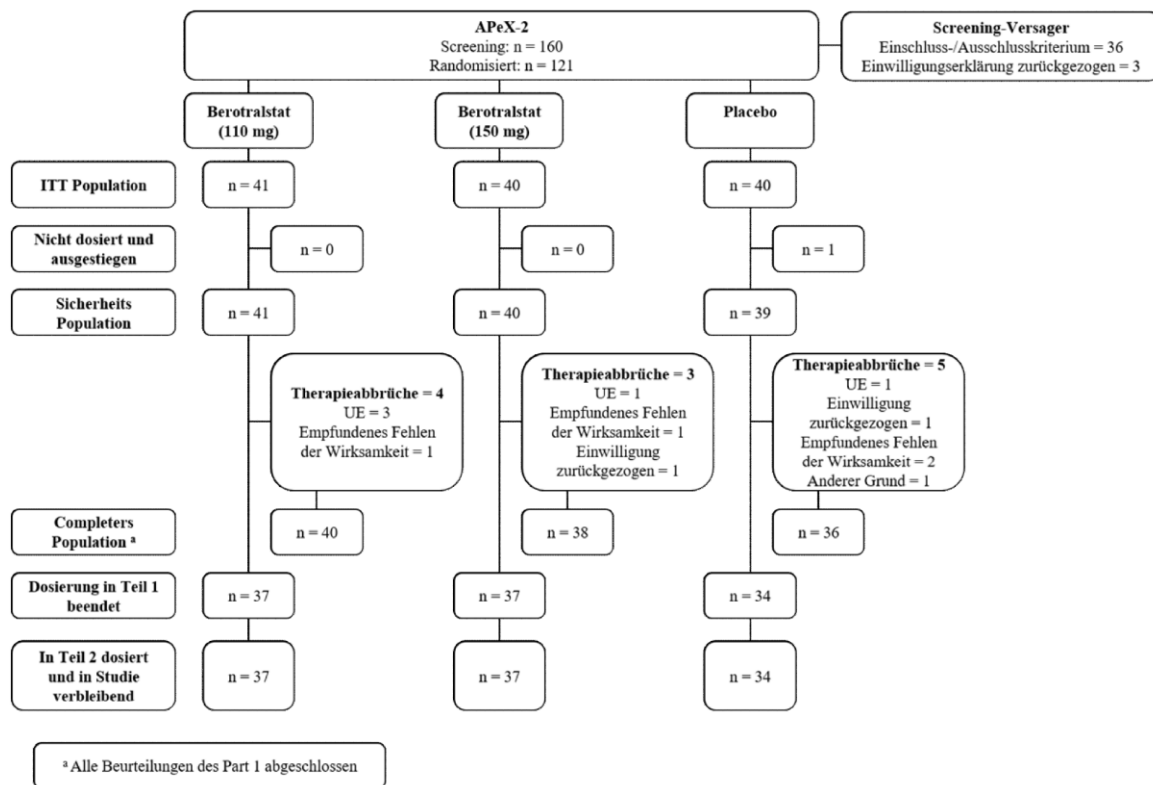


Abbildung 4-16: Patientenfluss der Studie APeX-2 aus dem CONSORT des Moduls 4 von Berotralstat [4].

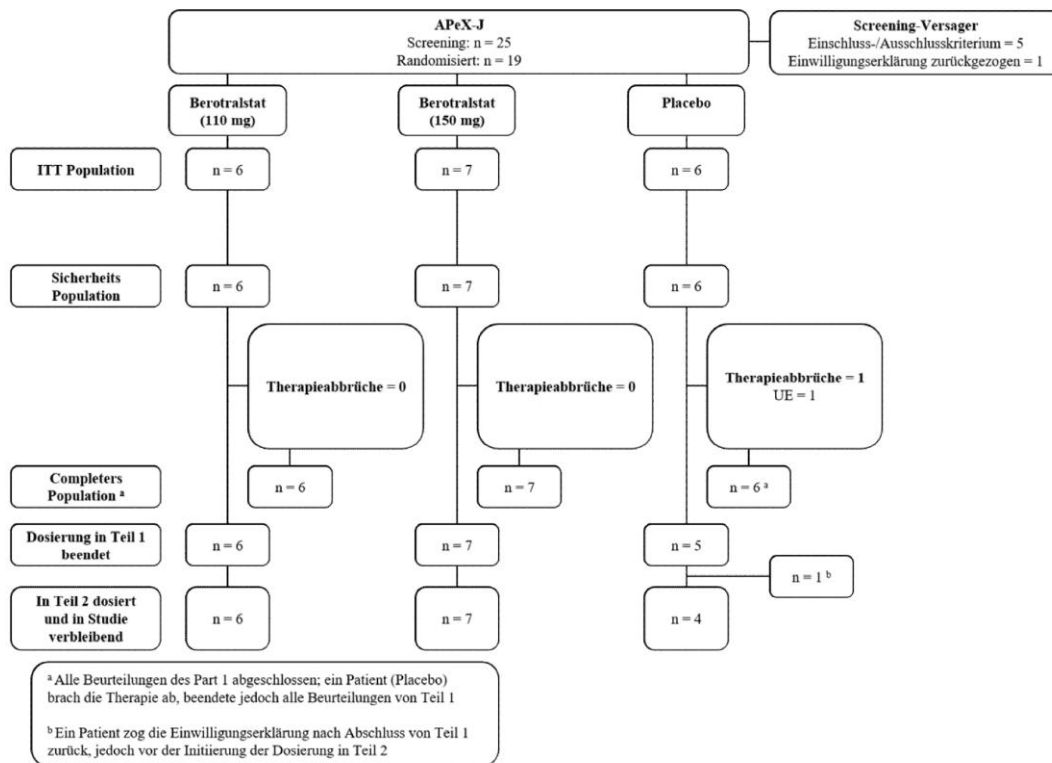


Abbildung 4-17: Patientenfluss der Studie APeX-J aus dem CONSORT des Moduls 4 von Berotralstat [4].

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie VANGUARD

Studie: VANGUARD

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie	A
Studienprotokoll der Studie	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

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:

Patienten und Behandler waren verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war während der gesamten Studiendauer verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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:

Es handelt sich bei VANGUARD um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Maßnahmen, die vorgenommen wurden, um die zufällige Zuteilung vorzunehmen und die Randomisierung geheim zu halten, sind adäquat. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet, sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Anzahl von HAE-Attacken****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Garadacimab-Fertigspritze unterschied sich nicht von der Placebo-Fertigspritze

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Garadacimab-Fertigspritze unterschied sich nicht von der Placebo-Fertigspritze

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Garadacimab-Fertigspritze unterschied sich nicht von der Placebo-Fertigspritze

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen am EQ-5D-5L VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Garadacimab-Fertigspritze unterschied sich nicht von der Placebo-Fertigspritze

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen am AE-QoL**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Garadacimab-Fertigspritze unterschied sich nicht von der Placebo-Fertigspritze

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: WPAI:GH**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Garadacimab-Fertigspritze unterschied sich nicht von der Placebo-Fertigspritze

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Garadacimab-Fertigspritze unterschied sich nicht von der Placebo-Fertigspritze

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Garadacimab-Fertigspritze unterschied sich nicht von der Placebo-Fertigspritze

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten und die behandelnden Ärzte waren in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet. Die Garadacimab-Fertigspritze unterschied sich nicht von der Placebo-Fertigspritze

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studien APeX-2 und APeX-J

Studien: APeX-2 und APeX-J

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4 des Herstellerdossiers [4]	A
IQWiG Bewertung [42]	B
Beschluss und Tragende Gründe zum Beschluss [43, 44]	C
Zusammenfassende Dokumentation [45]	D

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: Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.

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:

Es handelt sich bei den Studien APeX-2 und APeX-J um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Maßnahmen, die vorgenommen wurden, um die zufällige Zuteilung vorzunehmen und die Randomisierung geheim zu halten, sind adäquat. Sowohl die Patienten als auch die Behandler waren verblindet, sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Anzahl von HAE-Attacken

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Reduktion der Anzahl der HAE-Attacken**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Anzahl von moderaten und schweren HAE-Attacken**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen am EQ-5D-5L VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen am AE-QoL**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: WPAI:GH**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.

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 hochBegründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben 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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte verblindet, eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ist erfolgt. Es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein. obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein. obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten. z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten. Wahl der Zielkriterien. statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
