

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sebetralstat (Ekterly®)

KalVista Pharmaceuticals, Inc.

Modul 4 A

*Symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines
hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und
Jugendlichen ab 12 Jahren.*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	33
4.2.1 Fragestellung	33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	35
4.2.3 Informationsbeschaffung	37
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	37
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	37
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	38
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	44
4.2.5.2.2 Populationen der statistischen Auswertung	45
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte	45
4.2.5.2.4 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte	47
4.2.5.2.5 Statistische Auswertung der Endpunkte.....	52
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	53
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	64
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	66

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	86
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	86
4.3.1.3.1	Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte – RCT.....	87
4.3.1.3.1.1	Mortalität – RCT	90
4.3.1.3.1.2	<i>Patient Global Impression of Change</i> (PGI-C) – RCT	93
4.3.1.3.1.3	<i>Patient Global Impression of Severity</i> (PGI-S) – RCT	106
4.3.1.3.1.4	<i>General Anxiety - Numeric Rating Scale</i> (GA-NRS) – RCT	121
4.3.1.3.1.5	<i>Composite Visual Analogue Scale</i> (VAS) – RCT	130
4.3.1.3.1.6	Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation	160
4.3.1.3.1.7	Verwendung von konventionellen Therapien.....	165
4.3.1.3.1.8	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	169
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	177
4.3.1.3.2.1	Subgruppe Geschlecht	192
4.3.1.3.2.2	Subgruppe Alter	199
4.3.1.3.2.3	Subgruppe Abstammung	200
4.3.1.3.2.4	Subgruppe Region (Variante 1).....	201
4.3.1.3.2.5	Subgruppe Region (Variante 2).....	201
4.3.1.3.2.6	Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 1)	202
4.3.1.3.2.7	Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 2)	206
4.3.1.3.2.8	Subgruppe Attacken-Schwere (PGI-S) zu Baseline	207
4.3.1.3.2.9	Fazit der Subgruppenanalyse.....	211
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	212
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	213
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	213
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	213
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	213
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	214
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	214
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	217
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	217
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	217
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	217
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	217
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	218
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	219
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	220
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	220
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	220
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	220
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	221
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	221
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	221
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	222
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	222

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	222
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	222
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	223
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	245
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	245
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	245
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	245
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	246
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	246
4.6	Referenzliste.....	247
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		252
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		255
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		257
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		258
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		263
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		278
Anhang 4-G: Zusätzliche der für das vorliegende Dossier durchgeführte statistische Berechnungen.....		296

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Sebetralstat.....	16
Tabelle 4-2: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Sebetralstat als Akuttherapie bei HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.....	18
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Sebetralstat.....	36
Tabelle 4-4: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte	45
Tabelle 4-5: Zeitpunkt für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte	48
Tabelle 4-6: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen.....	56
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KONFIDENT).....	67
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – unterstützende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KONFIDENT-S)	68
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische Parameter SAF-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische Parameter FAS-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische Parameter – Extensionsstudie der RCT KONFIDENT (KONFIDENT-S).....	76
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen: Baseline Parameter der behandelten HAE-Attacken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen: Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen: Studienmedikation – Extensions-studie der RCT KONFIDENT (KONFIDENT-S).....	80
Tabelle 4-22: Verabreichungsschemata der Studienmedikation in der Studie KONFIDENT	83
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-25: Operationalisierung der Mortalität.....	90
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-27: Operationalisierung des PGI-C	93
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGI-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-29: Veränderung des PGI-C-Score über die Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-32: Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-33: Unterstützende Langzeitdaten der Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C innerhalb von 12 h (KONFIDENT-S).....	102
Tabelle 4-34: Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-35: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome definiert als mindestens „ein wenig schlechter“ im PGI-C, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-36: Operationalisierung des PGI-S	106
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-38: PGI-S-Score über Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“ im PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr im PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113

Tabelle 4-41: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr im PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-42: Unterstützende Langzeitdaten der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr im PGI-S innerhalb von 12 h (KONFIDENT-S).....	116
Tabelle 4-43: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Steigerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt im PGI-S, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-44: Zeit zur Auflösung der Attacke definiert als „keine“ (PGI-S = 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-45: Unterstützende Langzeitdaten der Zeit zur Auflösung der Attacke definiert als „keine“ (PGI-S = 0) innerhalb von 24 h (KONFIDENT-S)	119
Tabelle 4-46: Operationalisierung des GA-NRS	121
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den GA-NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-48: GA-NRS-Score über Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	123
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung des GA-NRS um ≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4 oder ≥ 5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-50: Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala (entspricht 2 Punkten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-51: Operationalisierung des <i>Composite</i> VAS	130
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den <i>Composite</i> VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-53: VAS-Score über die Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-54: VAS-Score über die Zeit (Abdominale Schmerzen)	135
Tabelle 4-55: VAS-Score über die Zeit (Hautschmerzen)	138
Tabelle 4-56: VAS-Score über die Zeit (Hautschwellungen)	141
Tabelle 4-57: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (entspricht 15 Punkten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-58: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala.....	145
Tabelle 4-59: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala.....	146
Tabelle 4-60: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala.....	147
Tabelle 4-61: Zeit bis zu einer Verringerung der VAS von mindestens 50 % zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148

Tabelle 4-62: Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	149
Tabelle 4-63: Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-64: Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-65: Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-66: Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-67: Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-68: Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-70: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer zweiten Dosis der Studienmedikation innerhalb von 4h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-71: Zeit bis zur Anwendung einer zweiten Dosis der Studienmedikation innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verwendung von konventionellen Therapien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-73: Zeit bis zur Anwendung von konventionellen Therapien innerhalb von 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration der Studienmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-74: Unterstützende Langzeitdaten der Zeit bis zur Anwendung von konventionellen Therapien innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration der Studienmedikation (KONFIDENT-S).....	167
Tabelle 4-75: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse.....	169
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials der unerwünschten Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	170
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, nicht-schwere UE, schwere UE, SUE, OT-UE, nicht-schwere OT-UE, schwere OT-UE, OT-SUE Therapieabbrüche aufgrund von UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-78: Ergebnisse für die UEs nach SOC aus der Studie KONFIDENT.....	172
Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, nicht-schwere UE, schwere UE, SUE, OT-UE, nicht-schwere OT-UE, schwere OT-UE, OT	

SUE Therapieabbrüche aufgrund von UE) aus weiteren Untersuchungen (KONFIDENT-S).....	173
Tabelle 4-80: Therapieabbrüche nach Abbruchgrund in der Studie KONFIDENT-S.....	174
Tabelle 4-81: UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 % bzw. 10 Patienten in einem Studienarm auftraten) in der Studie KONFIDENT-S	175
Tabelle 4-82: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	179
Tabelle 4-83: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt (KONFIDENT).....	182
Tabelle 4-84: Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C – Subgruppe Geschlecht.....	192
Tabelle 4-85: Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C – Subgruppe Geschlecht	193
Tabelle 4-86: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 2 Punkte – Subgruppe Geschlecht	194
Tabelle 4-87: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 3 Punkte – Subgruppe Geschlecht	195
Tabelle 4-88: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 4 Punkte – Subgruppe Geschlecht	196
Tabelle 4-89: Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala – Subgruppe Geschlecht	197
Tabelle 4-90: Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala – Subgruppe Alter	199
Tabelle 4-91: Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala – Subgruppe Region (Variante 1)	201
Tabelle 4-92: Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C – Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 1)	202
Tabelle 4-93: Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“ im PGI-S – Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 1)	203
Tabelle 4-94: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschwellungen) – Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 1)	204
Tabelle 4-95: Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 50 % zur Baseline – Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 1).....	205
Tabelle 4-96: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 3 Punkte – Attacken-Schwere (PGI-S) zu Baseline.....	207
Tabelle 4-97: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 5 Punkte – Attacken-Schwere (PGI-S) zu Baseline.....	208

Tabelle 4-98: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschwellungen) – Subgruppe Attacken-Schwere (PGI-S) zu Baseline.....	209
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	214
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	214
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	215
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	215
Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	216
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	218
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	218
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	219
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	219
Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	221
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	221
Tabelle 4-110: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	222
Tabelle 4-111: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Sebetralstat als Akuttherapie bei HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.....	226
Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	245
Tabelle 4-113: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE	253
Tabelle 4-114: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE	253
Tabelle 4-115: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane.....	254
Tabelle 4-116: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern.....	256
Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KONFIDENT (KVD900-301)	264
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KONFIDENT	279

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Abbildung 4-2: Zeitlicher Verlauf des PGI-C Score über 48 h.....	96
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C innerhalb von 24 h.....	102
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als "besser" im PGI-C.	104
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome definiert als mindestens „ein wenig schlechter“ im PGI-C, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien.....	105
Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf des PGI-S Score über 48 h.	110
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr im PGI-S über 48 h.....	116
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Steigerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt im PGI-S, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien.....	118
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Auflösung der Attacke definiert als „keine“ (PGI-S = 0).....	119
Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf des GA-NRS-Score über 48 h.....	125
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala (entspricht 2 Punkten).	129
Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf des Composite VAS Score über 48 h.....	134
Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf des Composite VAS Score (Abdominale Schmerzen) über 48 h.....	137
Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf des Composite VAS Score (Hautschmerzen) über 48 h.	140
Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf des Composite VAS Score (Hautschwellungen) über 48 h.....	143
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung der VAS von mindestens 50 % zur Baseline.....	149
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline.....	150
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline.	152
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline.	153

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala.	155
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala. ...	156
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala.....	158
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala.....	159
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Anwendung einer zweiten Dosis der Studienmedikation.....	164
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Anwendung von konventionellen Therapien.....	167
Abbildung 26: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie KONFIDENT	277

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body Mass Index
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EU-CTR	<i>European Union Clinical Trials Register</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
GA-NRS	<i>General Anxiety - Numeric Rating Scale</i>
HAE	Hereditäres Angioödem
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention to treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LTP	Langzeitprophylaxe
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MMRM	<i>Mixed Models for Repeated Measures</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
OLE	<i>Open Label Extension Study</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
OT-UE	<i>On-treatment unerwünschtes Ereignis</i>
PGI-C	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PK	Pharmakokinetik
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RD	Risikodifferenz

rhC1INH	Rekombinanter C1-INH
RR	<i>Risk Ratio</i>
RTSM	<i>Randomization and Trial Supply Management System</i>
SAP	<i>Statistical Analysis Plan</i>
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferent
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	<i>Composite Visual Analogue Scale</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist der Nachweis des medizinischen Nutzens sowie das Ausmaß des Zusatznutzens von Sebetralstat zur Akutbehandlung von Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Da es sich bei Sebetralstat um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt [1], gilt der Zusatznutzen mit Zulassung als belegt. Nachweise für einen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden.

Die Bewertung erfolgt anhand der in der Zulassungsstudie erhobenen patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität, Morbidität und der Sicherheit.

Datenquellen

Zur Identifizierung der verfügbaren Evidenz mit dem zu bewertenden Wirkstoff Sebetralstat erfolgte eine umfassende Informationsbeschaffung. Hierzu wurden firmeninterne Datenbanken herangezogen und im Einklang mit der Dossiervorlage systematische Recherchen in den vorgesehenen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Mit der Studie KONFIDENT wurde eine RCT identifiziert, welche Sebetralstat als Akuttherapie bei HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren untersucht. Als Datenquellen wurden der Studienbericht sowie Zusatzauswertungen zu den im Dossier dargestellten Endpunkten herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl von Studien wurden die in Tabelle 4-1 dargestellten Ein- bzw. Ausschlusskriterien angewandt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Sebetralstat

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit akuten HAE-Attacken.	A1	Die Population entspricht nicht dem Einschlusskriterium.
Intervention	E2	Sebetralstat 300 mg bei einer akuten HAE-Attacke.	A2	Die Intervention entspricht nicht dem Einschlusskriterium.
Komparator	E3	Keine Einschränkung	A3	Keine Einschränkung
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet.	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientyp	E5	RCT	A5	Die Studie ist keine RCT.
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	Keine Einschränkung
Publikationstyp	E7	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte, Poster und/oder Kongressabstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen.
Registereintrag	E8	-	A8	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturlatenbank der Cochrane Library]
C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; EU-CTR: <i>European Union Clinical Trials Register</i> ; HAE: Hereditäres Angioödem; ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: <i>World Health Organization</i>				

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien zu Zielpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation von Sebetralstat [2]. In Bezug auf die Intervention werden daher nur Studien berücksichtigt, bei denen Sebetralstat in mindestens einem Studienarm gemäß Fachinformation verabreicht wurde.

Da es sich bei Sebetralstat um ein *Orphan Drug* handelt [1], gilt der Zusatznutzen als belegt. Demnach wird keine zVT festgelegt.

Da Sebetralstat für die Behandlung akuter HAE-Attacken zugelassen ist, welche in sehr unterschiedlichen Abständen auftreten können, wurde keine Eingrenzung der Studiendauer vorgenommen.

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

Für die Nutzenbewertung von Sebetralstat als Akuttherapie bei HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren wurde die zulassungsbegründende Studie KONFIDENT als relevante Studie identifiziert. Design und die Methodik dieser Studie werden gemäß dem CONSORT-Statement dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studienebene als auch endpunktspezifisch gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

Die Studie KONFIDENT ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multi-zentrische Phase III-Studie im Cross-Over-Design. Die Patienten wurden in 6 Behandlungssequenzen randomisiert. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebetralstat in unterschiedlichen Dosierungen im Vergleich zu Placebo zu untersuchen. Die für die Nutzenbewertung relevante Dosierung basierend auf der Zulassung ist 300 mg Sebetralstat.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der folgenden Tabelle 4-2 sind die Ergebnisse der Studie KONFIDENT zur Wirksamkeit und Sicherheit von Sebetralstat als Akuttherapie bei HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Sebetralstat als Akuttherapie bei HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Mortalität				
Todesfälle*	-			Kein größerer oder geringerer Nutzen
Morbidität				
PGI-C				
PGI-C-Score über die Zeit	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-0,29 [-0,64; 0,06]; 0,1017 N.A.	Ausmaß beträchtlich
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-0,73 [-1,09; -0,37]; < 0,0001 0,46 [0,21; 0,71]	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-1,02 [-1,39; -0,64]; < 0,0001 0,66 [0,38; 0,94]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-1,06 [-1,48; -0,64]; < 0,0001 0,69 [0,38; 1,00]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-0,85 [-1,33; -0,38]; 0,0005 0,54 [0,21; 0,87]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-0,77 [-1,29; -0,25]; 0,0038 0,48 [0,13; 0,84]	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-1,33 [-1,91; -0,75]; < 0,0001 0,89 [0,43; 1,34]	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-0,53 [-1,00; -0,06]; 0,0270 0,33 [0,02; 0,63]	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-0,06 [-0,56; 0,44]; 0,8017 N.A.	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C	Innerhalb von 2 h	RR	1,84 [1,19; 2,99]; 0,0021	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 4 h	RR	1,64 [1,23; 2,33]; 0,0003	
	Innerhalb von 6 h	RR	1,60 [1,20; 2,24]; 0,0004	
	Innerhalb von 8 h	RR	1,39 [1,06; 1,85]; 0,0062	
	Innerhalb von 10 h	RR	1,42 [1,10; 1,89]; 0,0018	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,51 [1,19; 1,95]; 0,0002	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,35 [1,09; 1,69]; 0,0013	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,29 [1,06; 1,59]; 0,0040	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C	Innerhalb von 2 h	RR	3,70 [1,44; 14,62]; 0,0025	Ausmaß erheblich
	Innerhalb von 4 h	RR	2,13 [1,26; 3,83]; 0,0019	
	Innerhalb von 6 h	RR	2,18 [1,31; 3,81]; 0,0007	
	Innerhalb von 8 h	RR	2,26 [1,44; 3,76]; 0,0001	
	Innerhalb von 10 h	RR	2,26 [1,49; 3,59]; < 0,0001	
	Innerhalb von 12 h	RR	2,43 [1,63; 3,94]; < 0,0001	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,70 [1,27; 2,41]; 0,0001	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,51 [1,13; 2,01]; 0,0012	
Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C	Innerhalb von 1 h	HR	1,59 [0,58; 4,35]; 0,3575	Ausmaß erheblich
	Innerhalb von 2 h	HR	2,32 [1,35; 3,97]; 0,0023	
	Innerhalb von 4 h	HR	2,33 [1,50; 3,63]; 0,0002	
	Innerhalb von 6 h	HR	2,27 [1,47; 3,51]; 0,0002	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	Innerhalb von 8 h	HR	2,00 [1,33; 3,00]; 0,0009	
	Innerhalb von 10 h	HR	2,10 [1,40; 3,15]; 0,0003	
	Innerhalb von 12 h	HR	2,25 [1,51; 3,34]; < 0,0001	
	Innerhalb von 24 h	HR	2,09 [1,42; 3,09]; 0,0003	
Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C	Innerhalb von 12 h	HR	3,14 [1,89; 5,21]; < 0,0001	Ausmaß erheblich
	Innerhalb von 24 h	HR	2,63 [1,70; 4,08]; < 0,0001	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome definiert als mindestens „ein wenig schlechter“ im PGI-C, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien	Innerhalb von 12 h	HR	0,39 [0,22; 0,68]; 0,0023	Ausmaß erheblich
	Innerhalb von 24 h	HR	0,46 [0,27; 0,77]; 0,0077	
PGI-S				
PGI-S-Score über Zeit	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-0,02 [-0,23; 0,19]; 0,8468 N.A.	Ausmaß beträchtlich
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-0,25 [-0,46; -0,03]; 0,0236 0,23 [0,02; 0,43]	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-0,52 [-0,74; -0,30]; < 0,0001 0,49 [0,26; 0,72]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-0,68 [-0,93; -0,43]; < 0,0001 0,65 [0,37; 0,93]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-0,42 [-0,70; -0,13]; 0,0039 0,38 [0,10; 0,66]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-0,54 [-0,85; -0,23]; 0,0006 0,50 [0,18; 0,82]	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-0,84 [-1,18; -0,50]; < 0,0001 0,82 [0,42; 1,22]	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-0,22 [-0,49; 0,06]; 0,1233 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-0,28 [-0,57; 0,02]; 0,0667 N.A.	
Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“ im PGI-S	Innerhalb von 4 h	RR	2,13 [0,86; 5,29]; 0,0898	Ausmaß gering
	Innerhalb von 8 h	RR	1,62 [0,85; 3,08]; 0,1284	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,96 [1,12; 3,41]; 0,0152	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,56 [1,02; 2,37]; 0,0363	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,13 [0,80; 1,58]; 0,3859	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung der Attacken-Schwere im PGI-S	Innerhalb von 4 h	RR	1,77 [1,11; 2,82]; 0,0168	Ausmaß gering
	Innerhalb von 8 h	RR	1,56 [1,07; 2,28]; 0,0143	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,49 [1,08; 2,07]; 0,0116	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,25 [0,99; 1,58]; 0,0236	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,22 [0,98; 1,53]; 0,0372	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere im PGI-S	Innerhalb von 12 h	HR	2,17 [1,31; 3,60]; 0,0045	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 24 h	HR	2,06 [1,31; 3,25]; 0,0046	
	Innerhalb von 48 h	HR	2,00 [1,28; 3,12]; 0,0058	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Steigerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt im PGI-S, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien	Innerhalb von 12 h	HR	0,42 [0,24; 0,75]; 0,0054	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 24 h	HR	0,49 [0,29; 0,82]; 0,0155	
Zeit zur Auflösung der Attacke definert als „keine“ (PGI-S = 0)	Innerhalb von 24 h	HR	2,09 [1,20; 3,64]; 0,0228	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 48 h	HR	1,64 [1,00; 2,70]; 0,2015	
GA-NRS				

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
GA-NRS-Score	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-0,42 [-0,93; 0,08]; 0,1025 N.A.	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-0,35 [-0,86; 0,17]; 0,1908 N.A.	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-0,81 [-1,34; -0,27]; 0,0032 0,31 [0,09; 0,52]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-0,81 [-1,42; -0,21]; 0,0087 0,31 [0,06; 0,55]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-0,83 [-1,51; -0,14]; 0,0184 0,31 [0,03; 0,59]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-0,54 [-1,28; 0,21]; 0,1612 N.A.	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-0,64 [-1,47; 0,18]; 0,1275 N.A.	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	0,03 [-0,64; 0,70]; 0,9350 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-0,48 [-1,20; 0,23]; 0,1859 N.A.	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 2 Punkte	Innerhalb von 4 h	RR	1,32 [0,93; 1,87]; 0,0744	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 8 h	RR	1,27 [0,94; 1,72]; 0,1064	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,28 [0,97; 1,69]; 0,0835	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,10 [0,87; 1,39]; 0,4240	
	Innerhalb von 48 h	RR	0,99 [0,81; 1,22]; 0,8424	
Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der	Innerhalb von 4 h	HR	1,97 [1,13; 3,45]; 0,0615	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 8 h	HR	1,93 [1,14; 3,27]; 0,0456	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Gesamtskala	Innerhalb von 12 h	HR	1,86 [1,12; 3,08]; 0,0489	
	Innerhalb von 24 h	HR	1,69 [1,03; 2,75]; 0,1427	
	Innerhalb von 48 h	HR	1,61 [0,99; 2,61]; 0,2513	
Composite VAS				
VAS-Score über die Zeit	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-1,52 [-5,29; 2,26]; 0,4305 N.A.	Ausmaß gering
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-3,01 [-6,90; 0,88]; 0,1290 N.A.	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-7,03 [-11,04; -3,01]; 0,0006 0,36 [0,13; 0,58]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-9,57 [-14,07; -5,07]; < 0,0001 0,49 [0,23; 0,75]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-8,88 [-14,03; -3,73]; 0,0007 0,45 [0,16; 0,74]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-6,35 [-11,96; -0,73]; 0,0267 0,32 [0,01; 0,62]	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-10,27 [-16,46; -4,08]; 0,0012 0,52 [0,17; 0,88]	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-2,42 [-7,45; 2,62]; 0,3467 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-3,66 [-9,03; 1,71]; 0,1818 N.A.	
VAS-Score über die Zeit (Abdominale Schmerzen)	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-2,06 [-6,97; 2,85]; 0,4101 N.A.	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-3,89 [-8,94; 1,17]; 0,1319 N.A.	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-7,59 [-12,81; -2,36]; 0,0045 0,31 [0,08; 0,55]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-8,65 [-14,50; -2,79]; 0,0038 0,36 [0,10; 0,62]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-9,78 [-16,47; -3,08]; 0,0042 0,41 [0,10; 0,71]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-8,26 [-15,56; -0,96]; 0,0267 0,34 [0,02; 0,66]	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-9,34 [-17,40; -1,29]; 0,0231 0,38 [0,03; 0,74]	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-4,33 [-10,89; 2,22]; 0,1950 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-4,58 [-11,58; 2,41]; 0,1988 N.A.	
VAS-Score über die Zeit (Hautschmerzen)	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-2,73 [-7,24; 1,78]; 0,2355 N.A.	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-3,06 [-7,70; 1,59]; 0,1971 N.A.	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-7,01 [-11,81; -2,21]; 0,0042 0,31 [0,08; 0,53]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-9,49 [-14,86; -4,11]; 0,0006 0,42 [0,16; 0,68]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-6,75 [-12,90; -0,60]; 0,0316 0,29 [0,01; 0,58]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-4,55 [-11,26; 2,16]; 0,1840 N.A.	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-9,69 [-17,09; -2,29]; 0,0103 0,42 [0,07; 0,78]	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-1,62 [-7,64; 4,41]; 0,5987 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-3,34 [-9,77; 3,08]; 0,3076 N.A.	
VAS-Score über die Zeit (Hautschwellungen)	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	0,19 [-4,76; 5,14]; 0,9398 N.A.	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-2,00 [-7,10; 3,11]; 0,4431 N.A.	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-6,52 [-11,79; -1,25]; 0,0153 0,24 [0,03; 0,45]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-10,61 [-16,51; -4,70]; 0,0004 0,40 [0,15; 0,64]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-10,22 [-16,98; -3,47]; 0,0030 0,38 [0,10; 0,66]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-6,23 [-13,60; 1,14]; 0,0974 N.A.	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-11,61 [-19,74; -3,48]; 0,0051 0,43 [0,10; 0,77]	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-1,33 [-7,95; 5,28]; 0,6925 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-3,14 [-10,19; 3,92]; 0,3835 N.A.	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der VAS um	Innerhalb von 4 h	RR	1,38 [0,71; 2,67]; 0,4546	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 8 h	RR	1,40 [0,80; 2,45]; 0,3350	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 12 h	RR	1,61 [1,01; 2,57]; 0,0522	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,21 [0,86; 1,69]; 0,3700	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,20 [0,86; 1,69]; 0,3928	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 %	Innerhalb von 4 h	RR	1,47 [0,76; 2,83]; 0,1789	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 8 h	RR	1,25 [0,71; 2,19]; 0,4278	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,18 [0,70; 1,99]; 0,5503	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,12 [0,68; 1,84]; 0,6793	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,11 [0,67; 1,83]; 0,7053	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 4 h	RR	1,41 [0,70; 2,85]; 0,3054	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 8 h	RR	1,23 [0,68; 2,21]; 0,5066	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,28 [0,77; 2,12]; 0,3383	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,15 [0,73; 1,80]; 0,4742	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,14 [0,73; 1,79]; 0,5005	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 4 h	RR	1,27 [0,72; 2,24]; 0,3209	Ausmaß gering
	Innerhalb von 8 h	RR	1,45 [0,92; 2,29]; 0,1018	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,61 [1,07; 2,43]; 0,0156	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,36 [0,95; 1,95]; 0,1236	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,35 [0,94; 1,94]; 0,1373	
Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 50 % zur Baseline	Innerhalb von 12 h	HR	2,51 [1,47; 4,31]; 0,0011	Ausmaß erheblich
	Innerhalb von 24 h	HR	2,44 [1,49; 3,99]; 0,0012	
Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline	Innerhalb von 12 h	HR	1,66 [0,88; 3,13]; 0,1377	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 24 h	HR	1,58 [0,88; 2,85]; 0,1546	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline	Innerhalb von 12 h	HR	1,94 [1,10; 3,43]; 0,0524	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 24 h	HR	1,99 [1,18; 3,37]; 0,0426	
Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline	Innerhalb von 12 h	HR	1,88 [1,07; 3,34]; 0,0322	Ausmaß gering
	Innerhalb von 24 h	HR	1,76 [1,06; 2,92]; 0,0433	
Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 12 h	HR	1,81 [0,93; 3,54]; 0,0988	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 24 h	HR	1,76 [1,00; 3,11]; 0,1162	
Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 12 h	HR	1,52 [0,77; 3,00]; 0,2960	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 24 h	HR	1,34 [0,72; 2,51]; 0,4472	
Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 12 h	HR	1,90 [0,95; 3,77]; 0,1413	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 24 h	HR	1,45 [0,79; 2,68]; 0,4454	
Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 12 h	HR	1,93 [1,08; 3,45]; 0,0286	Ausmaß gering
	Innerhalb von 24 h	HR	1,70 [1,01; 2,87]; 0,0556	
Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation				
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer zweiten Dosis der Studienmedikation	Innerhalb von 4 h	RR	0,50 [0,26; 0,94]; 0,0143	Ausmaß gering
	Innerhalb von 8 h	RR	0,58 [0,34; 0,94]; 0,0149	
	Innerhalb von 12 h	RR	0,61 [0,39; 0,94]; 0,0115	
	Innerhalb von 24 h	RR	0,67 [0,45; 0,97]; 0,0275	
	Innerhalb von 48 h	RR	0,72 [0,49; 1,02]; 0,0584	
Zeit bis zur Anwendung einer zweiten Dosis der Studienmedikation	Innerhalb von 12 h	HR	0,46 [0,27; 0,77]; 0,0085	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 24 h	HR	0,50 [0,30; 0,82]; 0,0164	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Verwendung von konventionellen Therapien				
Zeit bis zur Anwendung von konventionellen Therapien	Innerhalb von 4 h	HR	0,83 [0,28; 2,48]; 0,7250	Ausmaß gering
	Innerhalb von 8 h	HR	0,44 [0,20; 0,96]; 0,0364	
	Innerhalb von 12 h	HR	0,55 [0,27; 1,11]; 0,1322	
	Innerhalb von 24 h	HR	0,61 [0,34; 1,11]; 0,1445	
	Innerhalb von 48 h	HR	0,66 [0,38; 1,14]; 0,1881	
Sicherheit				
Gesamtraten UE				
UE	Bis zum Beginn der nächsten Attacke	RR	0,97 [0,51; 1,82]; 0,9081	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Nicht-schwere UE		RR	0,91 [0,47; 1,73]; 0,7589	
Schwere UE	N.A.			
SUE	N.A.			
OT-UE	Innerhalb von 48 h	RR	0,48 [0,12; 1,36]; 0,1555	
Nicht-schwere OT-UE	Innerhalb von 48 h	RR	0,48 [0,12; 1,36]; 0,1555	
Schwere OT-UE	N.A.			
OT-SUE	N.A.			
Therapieabbrüche aufgrund von UE	N.A.			
*In der Studie KONFIDENT traten keine Todesfälle auf				
GA-NRS: <i>General Anxiety - Numeric Rating Scale</i> , HR: Hazard Ratio; MWD: Mittelwertdifferenz; N.A.: Nicht berechnet; PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; OT-UE: On-treatment unerwünschtes Ereignis; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: <i>Composite Visual Analogue Scale</i>				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte zeigen zahlreiche der untersuchten Wirksamkeitsendpunkte zur Morbidität einen signifikanten Vorteil im therapierelevanten Nutzen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit gegenüber Placebo.

Diese umfassen besonders statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile bei den Endpunkten mit der höchsten Patientenrelevanz: der schnellen Verbesserung schwerwiegender HAE-Symptome sowie der Schwere der Attacke und der vollständigen Auflösung der Attacke (PGI-C, PGI-S).

So zeigt sich schon durch eine erste Verbesserung der Symptome innerhalb einer medianen Zeit von 1,7 h ein schnelles Ansprechen und eine schnelle Linderung nach Verwendung von Sebetralstat. Diese Ergebnisse werden durch die statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Attacken-Schwere sowie der vollständigen Auflösung der Attacke (PGI-S) bei 34 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken innerhalb von 12 h bestärkt.

Darüber hinaus kommt es bei signifikant mehr Attacken, welche mit Placebo behandelt wurden, zu einer Verschlechterung der Symptome bzw. zum Einsatz von konventionellen Akuttherapien oder einer zweiten Dosis der Studienmedikation. Zwar kommt es auch nach der Behandlung mit Sebetralstat bei einigen Attacken zu einer anschließenden Verwendung von konventionellen Akuttherapien oder einer zweiten Dosis Sebetralstat, jedoch findet dies im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Attacken weniger häufig sowie später statt. Zudem ist hervorzuheben, dass mehr als 94 % der in KONFIDENT mit Sebetralstat behandelten Attacken den primären Endpunkt mit nur 1 Dosis erreichten [3]. Die Gründe, warum Patienten eine zweite Dosis oder konventionelle Therapie anwendeten, wurden nicht erfasst. Dass Patienten trotz Einnahme von Sebetralstat in einigen Fällen noch zu einer konventionellen Akuttherapie oder einer zweiten Dosis griffen, könnte damit zusammenhängen, dass die Patienten in der Studie noch nicht mit Sebetralstat vertraut sind und daher erst mit der Zeit die sehr gute Wirksamkeit von Sebetralstat kennenlernen. Darüber hinaus sind die Patienten verblindet und wissen nicht, ob sie ihre Attacke mit Sebetralstat oder Placebo behandelt haben. Dies könnte ebenfalls dazu führen, dass die Patienten in dieser Studie leichter die Entscheidung treffen, doch noch eine konventionelle Akuttherapie einzunehmen, auch wenn dies möglicherweise gar nicht nötig gewesen wäre. Diese Annahme lässt sich mit den Studiendaten der offenen OLE KONFIDENT-S untermauern. Ein Teil der in diese Studie eingeschlossenen Patienten (44 %) hatte schon an der Studie KONFIDENT teilgenommen. Deshalb hatten sie bereits Erfahrung zur Wirkung von Sebetralstat gesammelt und wussten aufgrund des einarmigen Designs der Extensionsstudie, dass sie Sebetralstat und kein Placebo zur Behandlung ihrer Attacke verwendet haben. Somit konnten sie sich auf die Wirkung von Sebetralstat verlassen. Es wurden nur 5,6 % der in der Studie KONFIDENT-S behandelten HAE-Attacken innerhalb von 12 h mit konventionellen Akuttherapien behandelt [4]. Auch der Anteil an Patienten, der eine HAE-Attacke mit 2 Dosen der Studienmedikation behandelt hat, sank von 33 % in der Studie KONFIDENT auf 19 % in der OLE KONFIDENT-S [4]. Damit

zeigten sich in der OLE, welche die klinische Realität abbilden sollte, deutlich geringere Zahlen zur zweiten Dosierung und zur Einnahme einer konventionellen Therapie.

Auch bei der Betrachtung spezifischer Symptome wie Hautschwellungen, Hautschmerzen und abdominale Schmerzen (*Composite VAS*) zeigen sich in der Studie KONFIDENT Vorteile gegenüber Placebo. Besonders bei der Verringerung von Hautschmerzen und Hautschwellungen zeigt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Sebetralstat.

Weiterhin können mentale Beschwerden mit HAE in Zusammenhang gebracht werden. So kommt es unter anderen zu Depressionen und Angststörungen. Diese hängen zum einen mit der Angst vor dem Auftreten von HAE-Attacken und dem durch die Erkrankung belasteten und eingeschränkten Alltag zusammen. Zum anderen kann auch die Angst davor, sich selbst die verfügbaren Akuttherapien bei Beginn einer Attacke injizieren zu müssen, zu Angststörungen und dem Herausögern der Behandlung führen. Eine verzögerte Behandlung führt in der Regel zu schwereren Attacken mit einer verlängerten Genesungszeit und schränkt den Alltag der Patienten so noch weiter ein [5, 6]. Die Ausprägung der Angst der Patienten wurde in der Studie KONFIDENT mittels GA-NRS erfasst. Hier lag ein statistisch signifikanter Vorteil nach 8 h und 12 h bei der Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala zugunsten von Sebetralstat vor. Darüber hinaus zeigen sich numerische Vorteile zugunsten von Sebetralstat bei der Verringerung des GA-NRS um 2 Punkte. Ähnlich wie bei der Verwendung von konventionellen Therapien oder einer zweiten Dosis ist davon auszugehen, dass die Patienten noch nicht mit der Wirksamkeit von Sebetralstat vertraut waren und zudem nicht wussten, ob die bestehende Attacke mit Placebo behandelt wurde. Dadurch kann ein Grundvertrauen in die Therapie gefehlt haben, wodurch das Angstlevel der Patienten im Verlaufe einer Attacke nur langsam sinkt. Dies lässt sich anhand von zusätzlichen publizierten Analysen auf Basis der Studie KONFIDENT untermauern. Hier konnte eine Relation zwischen dem Einsetzen der Symptomverbesserung, also einem klaren, klinisch signifikanten Zeichen der Wirksamkeit von Sebetralstat, und der Reduktion des GA-NRS gezeigt werden [7].

Bei der Zeit bis zur Behandlung einer Attacke zeigt sich zudem ein weiterer elementarer Vorteil von Sebetralstat. In der OLE KONFIDENT-S betrug die mediane Zeit zur Verwendung von Sebetralstat nach Einsetzen der Symptome 9 min gegenüber von 41 min in der Studie KONFIDENT [8]. Patientenbefragungen haben gezeigt, dass die durchschnittliche Zeit zur Behandlung mit zu injizierenden Akuttherapien bei 3,8h liegt [5, 9]. Dies lässt vermuten, dass mit Sebetralstat vertraute Patienten aufgrund der oralen Darreichungsform, der hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit, ihre HAE-Attacken erstmals gemäß den Leitlinien schnellstmöglich behandeln und so die Hürde, welche durch die parenteralen Akuttherapien besteht, überwunden wird. Die parenterale Verabreichungsform führt zu Angst vor der Behandlung der Attacke sowie den möglichen Nebenwirkungen. Darüber hinaus führen Patienten diese Akuttherapien selten mit sich, da das Verabreichen von Injektionen besonders an öffentlichen Orten unangenehm und mit sozialen Stigmata verbunden ist, so dass die Patienten ihre Attacken lieber zu Hause behandeln [5, 6]. Daher stellt die orale Gabe von Sebetralstat einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung von akuten HAE-Attacken dar,

da die gute Wirksamkeit und das schnelle Anwenden von Sebetralstat dazu führen kann, dass die Attacke deutlich früher gestoppt wird, nicht ihre volle Stärke erreicht und so der Leidensdruck der Patienten minimiert wird. Große Barrieren wie die Angst vor einer Attacke und deren Auswirkungen sowie die Angst vor der Injektion/Infusion der Akuttherapie werden somit aufgehoben. Dies wurde auch durch erste Patientenberichte des durch das BfArM genehmigte *Compassionate Use* Programms von Sebetralstat bestätigt. Durch die orale Verabreichungsform können die Patienten sofort bei den ersten Anzeichen einer Attacke Sebetralstat einnehmen, auch wenn sie zu dem Zeitpunkt unterwegs sind und keine Möglichkeit hätten, andere Akuttherapien einzunehmen. So wird das Fortschreiten der Attacke frühestmöglich gestoppt.

Die gute Wirksamkeit von Sebetralstat zeigte sich in der OLE KONFIDENT-S auch bei Betrachtung unterschiedlicher Lokalisationen der Attacken. So trat unter anderem die erste Symptomverbesserungen sowohl bei laryngealen als auch bei abdominalen Attacken im Median nach 1,3 h auf. Im Median trat die Verringerung der Attacken-Schwere innerhalb von 3,5 h (abdominale Attacken) bzw. 4,3 h (laryngeale Attacken) auf [10]. Diese gute Wirksamkeit zeigte sich sowohl mit als auch ohne Anwendung einer Langzeitprophylaxe [11].

HAE-Attacken treten meist schon im Kinder- und Jugendalter auf und korrelieren mit einer höheren Rate an Angststörungen, verglichen mit gesunden Kindern [12]. Besonders das Verabreichen von parenteralen Akuttherapien stellt einen großen Stressfaktor für Jugendliche dar, da dies nur schwer in den Schulalltag zu integrieren ist und soziales Stigma erzeugt [13]. Eine gepoolte Analyse der Studien KONFIDENT und KONFIDENT-S hat ergeben, dass Jugendliche von 12 bis 17 Jahren ihre Attacken schneller behandelt haben als Erwachsene (4 min vs. 16 min). Dabei zeigte sich mit 1,8 h eine vergleichbare Zeit bis zur ersten Symptomverbesserung in beiden Altersgruppen. Eine erste Verringerung der Attacken-Schwere wurde bei Jugendlichen innerhalb von 3,5 h erreicht [13]. Durch die orale Verabreichungsform von Sebetralstat erhalten auch Jugendliche eine wirksame und sichere Akuttherapie, welche auch im Schulalltag und im Tagesablauf simpel und ohne mögliche verbundene soziale Stigmata eingenommen werden kann.

In der Kategorie Sicherheit zeigen sich im Vergleich zu Placebo keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Gesamtrate der UE, der schweren UE sowie der schwerwiegenden UE – auch nicht bei Betrachtung der *on-treatment* Ereignisse. Es traten insgesamt sehr wenig UE und keine SUE oder schwere UE auf. Sebetralstat zeigt ein Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit Placebo, ist daher sehr gut verträglich, sodass auch mögliche Nebenwirkungen keine Hürde für die Einnahme als Akuttherapie darstellen. Dies wird durch die OLE KONFIDENT-S bestätigt und steht im starken Kontrast zu den Nebenwirkungen der bisher verfügbaren Akuttherapien, welche eine einfache und frühzeitige Behandlung jeder Attacke verhindern.

Bei einem indirekten Vergleich von Sebetralstat mit rhC1INH (Ruconest®) wurde die Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung der beiden Arzneimittel verglichen, was für beide eine ähnliche Wirksamkeit ergab, mit einem numerischen Vorteil für Sebetralstat [14]. Auch wenn die Studien die formalen Kriterien des G-BA für einen indirekten Vergleich nicht erfüllen und sich daher keine formal validen Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung aus diesem

Vergleich ziehen lassen, zeigt dieser auf, dass Sebetralstat als oral verabreichte Akuttherapie keinen verzögerten Wirkeintritt im Vergleich zu einer parenteralen Medikation hat. Pharmakokinetische (PK) Daten belegen, dass schon 15 min nach Einnahme von Sebetralstat eine Hemmung von > 80 % der PKa erfolgt und damit die Attacke unterbunden wird. Die klinische Relevanz der PK-Daten wird durch die Auswertung zum Ende des Fortschreitens der Attacken in der Studie KONFIDENT bestätigt, welche bei Verwenden von Sebetralstat bei 19,8 min lag [15]. Sebetralstat hat den für die Patienten relevanten Vorteil einer oralen Anwendung, die eine schnellstmögliche und stressfreiere Behandlung einer HAE-Attacke ermöglicht.

Zusammenfassend deckt Sebetralstat den Bedarf an einer schnell und gut wirksamen sowie sehr verträglichen Akuttherapie, welche erstmals eine schnellstmögliche und leitlinienkonforme Behandlung von akuten Attacken des HAE ermöglicht. Bei HAE handelt es sich um eine seltene hereditäre Erkrankung und Patienten stehen parenterale Akutmedikationen sowie Langzeitprophylaxen (welche die Anzahl an Attacken verringern können) zur Verfügung. Allerdings kommt es weiterhin zu Attacken bei Patienten und oft kann keine vollständige Freiheit von Attacken nicht erreicht werden. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass allen Patienten eine wirksame Akuttherapie zur Verfügung steht und dass diese bei Einsetzen von Attacken auch schnellstmöglich eingenommen werden kann. Dies ist eine der Hauptaussagen der Leitlinien [16-18]. Besonders die Schwierigkeit der Selbstinjektion bestehender Akuttherapien, die damit verbundene Angst vor der Verabreichung und der logistischen Schwierigkeit, diese immer mitzuführen, führen dazu, dass viele HAE-Attacken gar nicht oder zu spät und somit nicht leitlinienkonform behandelt werden. Sebetralstat ist das erste und einzige zugelassene, oral zu verabreichende Arzneimittel für die Behandlung von HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. In der Zulassungsstudie KONFIDENT konnte die sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit von Sebetralstat erwiesen werden. Sebetralstat ermöglicht eine Behandlung schon wenige Minuten nach Einsetzen der Attacke und deckt damit den ungedeckten therapeutischen Bedarf nach einer wirksamen und einfach sowie angstfrei zu verabreichenden Akuttherapie; damit kann eine leitlinienkonforme Behandlung akuter Attacken erstmalig gewährleistet werden. Die OLE KONFIDENT-S konnte die Wirksamkeit und Sicherheit nicht nur bestätigen, sondern auch zeigen, dass Sebetralstat bei den lebensbedrohlichen laryngealen Attacken zu einer frühen Symptomverbesserung und Kontrolle der Attacke führt [19].

In der Gesamtbetrachtung lässt sich für Sebetralstat als Akuttherapie für die Behandlung von HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

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.

Sebetralstat ist zur Akutbehandlung von Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen [2]. Da es sich bei Sebetralstat um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) handelt [1, 20], gilt der Zusatznutzen mit Zulassung als belegt. Nachweise für einen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden. Ziel des vorliegenden Dossiers ist der Nachweis des medizinischen Nutzens sowie das Ausmaß des Zusatznutzens anhand der Zulassungsstudie zu quantifizieren. Die Bewertung erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und der Sicherheit.

Patientenpopulation

Sebetralstat ist gemäß Fachinformation für die Akutbehandlung von Attacken des hereditären Angioödems bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen [2].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Sebetralstat. Die empfohlene Ausgangsdosierung beträgt eine 300 mg Tablette Sebetralstat pro HAE-Attacke [2].

Vergleichstherapie

Da es sich bei Sebetralstat um ein *Orphan Drug* handelt [1], gilt der Zusatznutzen als belegt. Demnach wird keine zVT festgelegt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden daher auf Basis der Zulassungsstudien nachgewiesen.

Endpunkte und Messinstrumente

Für die Nutzenbewertung von Sebetralstat im vorliegenden Anwendungsgebiet werden folgende Messinstrumente für die Erhebung der Endpunkte berücksichtigt:

Mortalität

- Anzahl der berichteten Todesfälle

Messinstrumente für die Erhebung der Morbiditätsendpunkte

- *Patient Global Impression of Change* (PGI-C)
- *Patient Global Impression of Severity* (PGI-S)
- *General Anxiety Numeric Rating Scale* (GA-NRS)
- *Visual Analogue Scale* (VAS)

Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse

- UE
- *On-treatment* UE (OT-UE)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Therapieabbrüche aufgrund von UE

Studientyp

RCTs sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden. Sie liefern daher aus Sicht der evidenzbasierten Medizin die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für die oben aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte ist eine Bewertung anhand von RCTs im Anwendungsgebiet möglich. In die Nutzenbewertung fließen somit ausschließlich RCTs ein.

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.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Sebetralstat

		Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit akuten HAE-Attacken.	A1	Die Population entspricht nicht dem Einschlusskriterium.
Intervention	E2	Sebetralstat 300 mg bei einer akuten HAE-Attacke.	A2	Die Intervention entspricht nicht dem Einschlusskriterium.
Komparator	E3	Keine Einschränkung	A6	Keine Einschränkung
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet.	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.
Studientyp	E5	RCT	A5	Die Studie ist keine RCT.
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	Keine Einschränkung
Publikationstyp	E7	Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern	A7	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte, Poster und/oder Kongressabstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata, Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen.
Registereintrag	E8	-	A8	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturlatenbank der Cochrane Library]
C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; EU-CTR: <i>European Union Clinical Trials Register</i> ; HAE: Hereditäres Angioödem; ICTRP: <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> ; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; WHO: <i>World Health Organization</i>				

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien zu Zielpopulation und Intervention ergeben sich aus der Fachinformation von Sebetralstat [2]. In Bezug auf die Intervention werden daher nur Studien berücksichtigt, bei denen Sebetralstat in mindestens einem Studienarm gemäß Fachinformation verabreicht wurde.

Da es sich bei Sebetralstat um ein *Orphan Drug* handelt [1], gilt der Zusatznutzen als belegt. Demnach wird keine zVT festgelegt.

Da Sebetralstat für die Behandlung akuter HAE-Attacken zugelassen ist, welche in sehr unterschiedlichen Abständen auftreten können, wurde keine Eingrenzung der Studiendauer vorgenommen.

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.

Zur Identifikation relevanter Studien wird die bibliographische Literaturrecherche zu dem zu bewertenden Arzneimittel Sebetralstat in den Datenbanken Embase, MEDLINE und Cochrane (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) durchgeführt. Für die Datenbanken Embase und MEDLINE wird der RCT-Filter nach Wong 2006 verwendet [21]. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben. Die Ergebnisse der systematischen bibliographischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/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.

Zur Identifikation relevanter Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel Sebetralstat werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register *Clinicaltrials.gov*, *European Union Clinical Trials Register* (EU-CTR) und das *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) durchsucht. Generelle Einschränkungen, z. B. hinsichtlich Studientyp oder Zeitraum werden nicht vorgenommen.

Die Suche nach Studien, deren Ergebnisberichte bereits anderweitig identifiziert wurden, wird in den Datenbanken AMIS, *Clinicaltrials.eu* (CTIS) und EMA Clinical Data durchgeführt. Entsprechend der Dossievorlage wird die Suchstrategie für diese Datenbanken nicht dokumentiert.

Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B aufgeführt. Die Ergebnisse der Studienregistersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

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 Suche auf der Internetseite des G-BA nach relevanten Studien wurde über die allgemeine Suchfunktion mit „Sebetralstat“ als Suchbegriff durchgeführt.

Die Ergebnisse der Suche auf der Internetseite des G-BA sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl einzuschließender Studien aus den Treffern der medizinischen Datenbanken und der Studienregister wurde nach Entfernung von Dubletten und anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Die Selektion wurde unabhängig

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

von zwei Personen durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien zu Endpunkten wurden nur auf Volltextebene dokumentiert.

Abweichende Einschätzungen zur Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregister-einträgen wurden im Konsens durch Diskussion zwischen den selektierenden Personen gelöst. Die Basis der Entscheidungsfindung bildeten dabei die in Tabelle 4-3 dargestellten Kriterien.

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 Aussagekraft der in diesem Dossier präsentierten Evidenz wurde in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Dazu wurde das Verzerrungspotential sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Da die Nutzenbewertung auf RCTs beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCTs relevante Methodik beschrieben.

Das Verzerrungspotential wurde gemäß Verfahrensordnung als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Es liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern.

Abschließend wurde unter Beachtung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspekts verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und, soweit möglich, erfolgt eine Einschätzung dazu, in welche Richtung sich die Verzerrung auf die Schätzung des Behandlungseffektes auswirkt. Nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für die relevante Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen

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

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

Design und Methodik der eingeschlossenen Studie werden in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung folgt den CONSORT-Vorgaben sowie dem CONSORT-Flow-Chart und wird gemäß der Dossier-vorlage im Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

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

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulation der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden die demographischen Daten sowie krankheitsspezifischen Charakteristika dargestellt, um die jeweiligen Patientenkollektive in Bezug auf die Krankheitsschwere und die Verteilung prognostischer Faktoren adäquat zu beschreiben.

Folgende Patientencharakteristika werden – soweit verfügbar – berücksichtigt:

Demographische Parameter

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung („race“)
- Ethnische Herkunft
- Körpergröße
- Körpergewicht
- *Body Mass Index* (BMI)

Krankheitscharakteristika und Baseline-Parameter

- Anzahl von HAE-Attacken
- *Patient Global Impression of Severity* (PGI-S) zu Baseline
- *General Anxiety - Numeric Rating Scale* (GA-NRS) zu Baseline
- *Composite Visual Analogue Scale* (VAS) zu Baseline
- Zeit vom Einsetzen der Symptome der ersten Attacke zur ersten Administration des Prüfpräparats
- Primäre Lokalisation der Attacke zu Baseline

4.2.5.2.2 Populationen der statistischen Auswertung

Full Analysis Set (FAS-Population)

Das *Full Analysis Set* (FAS) enthält alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation für mindestens eine für die Studie qualifizierende HAE-Attacke erhalten haben. Da aufgrund des Cross-Over Designs der Studie KONFIDENT der Fokus der Analyse nicht auf den Patienten selbst, sondern auf der Auswertung der einzelnen HAE-Attacken liegt, wurde die FAS-Population für die Auswertung der Wirksamkeits-Endpunkte verwendet. So werden nur die Patienten in die Auswertung eingeschlossen, bei denen mindestens eine HAE-Attacke mit der Studienmedikation behandelt wurden. Patienten, welche die Studie vor der Behandlung ihrer ersten Attacke abgebrochen haben, werden nicht berücksichtigt.

Safety-Population

Die Safety-Population enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und wird für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte verwendet. Wie auch bei der FAS-Population liegt hier der Fokus auf den einzelnen behandelten HAE-Attacken.

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte gemäß § 3 Abs. 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit.

Als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sebetralstat wird im vorliegenden Dossier die placebokontrollierte Studie KONFIDENT herangezogen, deren Design und Ergebnisse in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.1.3 dargestellt werden.

Eine Übersicht der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte ist in Tabelle 4-4 aufgeführt.

Tabelle 4-4: Übersicht der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	
Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl der berichteten Todesfälle
Morbidität	
<i>Patient Global Impression of Change</i> (PGI-C)	<ul style="list-style-type: none"> PGI-C-Score über die Zeit
	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ innerhalb von 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration
	<ul style="list-style-type: none"> Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ innerhalb von 2 h, 4h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration
	<ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ innerhalb von 12 h und 24 h nach der

Endpunkt	Operationalisierung
	<p>ersten Administration</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ innerhalb von 12 h und 24 h nach der ersten Administration • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome definiert als „ein wenig schlechter“ oder niedriger, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien innerhalb von 12 h oder 24 h • Zeit bis zum Ende des Fortschreitens der Attacke
<i>Patient Global Impression of Severity (PGI-S)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • PGI-S-Score über die Zeit • Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“ innerhalb von 4h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration • Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung der Attacken-Schwere innerhalb von 4h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration • Zeit bis zum ersten Auftreten einer Steigerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Level oder mehr, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien innerhalb von 12 h oder 24 h • Zeit bis zum Beginn der Verringerung der Attacken-Schwere zu Baseline innerhalb von 12 h, 24 h oder 48 h nach der ersten Administration • Zeit bis zur Auflösung der Attacke definiert als „keine“ innerhalb von 24 h und 48 h nach der ersten Administration
<i>General Anxiety - Numeric Rating Scale (GA-NRS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • GA-NRS-Score über die Zeit • Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 2, ≥ 3, ≥ 4 oder ≥ 5 Punkte innerhalb von 4h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration • Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala
<i>Composite Visual Analogue Scale (VAS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • VAS-Score über die Zeit • Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala innerhalb von 4h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration • Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung der einzelnen Symptome erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala innerhalb von 4h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration • Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 50 % zur Baseline innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration • Zeit bis zu einer Verbesserung des VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration
<i>Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Attacken mit einer zweiten Dosis der Studienmedikation innerhalb von 4h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration • Zeit bis zur Anwendung einer zweiten Dosis der Studienmedikation innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration

Endpunkt	Operationalisierung
<i>Verwendung von konventionellen Therapien</i>	<ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zur Anwendung von konventionellen Therapien innerhalb von 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration
Sicherheit	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Ereignis
<i>On-treatment</i> UE (OT-UE)	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Ereignis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Ereignis
Therapieabbruch aufgrund UE	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Ereignis
UE und SUE nach SOC und PT (entsprechend den Kriterien der Dossievorlage)	<ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Ereignis
GA-NRS: <i>General Anxiety - Numeric Rating Scale</i> ; PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; PT: <i>Preferred Term</i> (nach MedDRA); SOC: <i>System-Organ-Class</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: <i>Composite Visual Analogue Scale</i>	

4.2.5.2.4 Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Mortalität

Patientenrelevanz und Validität

Schwere laryngeale Attacken sind am häufigsten assoziiert mit einem tödlichen Ausgang und waren von der Studie KONFIDENT per Protokoll als Ausschlusskriterium definiert. Daher war die Studie nicht darauf ausgelegt, die Mortalität zu untersuchen. Dennoch ist das Überleben der Patienten gemäß VerfO des G-BA grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt.

Operationalisierung

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Todesfälle im Rahmen der standardisierten Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst.

Darstellung im Dossier

- Anzahl der unerwünschten Ereignisse mit Todesfolge

Morbidität

Patient Global Impression of Change (PGI-C)

Patientenrelevanz und Validität

HAE-Attacken sind nicht nur in ihrer Lokalisation, Frequenz und Symptomatik, sondern auch in ihrer Schwere sehr variabel. Der patientenberichtete PGI-C erfasst die Veränderung der Attacke im Vergleich zum Anfang der Attacke und gibt einen Eindruck, wie schnell eine patientenrelevante Symptomverbesserung und Kontrolle der Attacke nach Administration des Prüfpräparats auftritt. Der PGI-C wurde nach Beratung mit und als Empfehlung der Patienten als primärer Endpunkt festgelegt, da es für die Patienten nach eigener Aussage am relevantesten

ist zu spüren, dass sich der Verlauf der Attacke umkehrt und sich diese abschwächt [22]. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerfO des G-BA ein relevanter Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts. Der PGI-C ist ein etabliertes Instrument, um die Veränderung der Krankheitsschwere zu erheben und wurde vom G-BA in der Vergangenheit mehrfach als patientenrelevant anerkannt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [23-25].

Operationalisierung

Der PGI-C wurde in der Studie KONFIDENT patientenberichtet in elektronischer Form nach erster Administration des Prüfpräparats ausgefüllt. Das Ausfüllen des Fragebogens wurde über 48 h zu unterschiedlichen Zeitpunkten (siehe Tabelle 4-5) durchgeführt. Der Fragebogen besteht aus einer Frage zur Selbsteinschätzung der Veränderung der Schwere der Attacke im Vergleich zum Zeitpunkt der ersten Administration des Prüfpräparates. Die Antwort erfolgt auf einer 7-Punkte-Skala („viel besser“ bis „viel schlechter“).

Tabelle 4-5: Zeitpunkt für die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte

Zeitraumen nach Einnahme der Studienmedikation	Häufigkeit der Erhebung	Zeitfenster für Erhebung
0 bis 4 Stunden	Alle 0,5 Stunden	± 0,25 Stunden
5 bis 12 Stunden	Alle 1 Stunde	± 0,5 Stunden
14 bis 24 Stunden	Alle 2 Stunden	± 1 Stunde
25 bis 48 Stunden	Alle 12 Stunden	± 3 Stunden

Darstellung im Dossier

- PGI-C-Score über die Zeit
- Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ innerhalb von 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration
- Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ innerhalb von 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration
- Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ innerhalb von 12 h und 24 h nach der ersten Administration
- Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ innerhalb von 12 h und 24 h nach der ersten Administration
- Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome definiert als „ein wenig schlechter“ oder niedriger, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien innerhalb von 12 h oder 24 h
- Zeit bis zum Ende des Fortschreitens der Attacke

Patient Global Impression of Severity (PGI-S)***Patientenrelevanz und Validität***

Neben dem PGI-C, welcher die Veränderung des Verlaufs der Attacke abfragt, wurde der ebenfalls patientenberichtete PGI-S verwendet, um die Schwere der Attacke und den Zeitpunkt bis zur vollständigen Auflösung zu ermitteln. Der PGI-S ist ein etabliertes Instrument, um die Krankheitsschwere zu erheben und wurde vom G-BA in der Vergangenheit mehrfach als patientenrelevant anerkannt und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen [24-26].

Operationalisierung

Der PGI-S wurde in der Studie KONFIDENT patientenberichtet in elektronischer Form nach erster Administration des Prüfpräparats ausgefüllt. Das Ausfüllen des Fragebogens wurde über 48 h zu unterschiedlichen Zeitpunkten (siehe Tabelle 4-5) durchgeführt. Der Fragebogen besteht aus einer Frage zur Selbsteinschätzung der Schwere der Attacke („Wie hoch ist die Schwere der HAE-Attacke im Augenblick?“). Die Antwort erfolgt auf einer 5-Punkte-Skala („keine“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“).

Darstellung im Dossier

- PGI-S-Score über die Zeit
- Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“ innerhalb von 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration
- Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung der Attacken-Schwere innerhalb von 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration
- Zeit bis zum ersten Auftreten einer Steigerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Level oder mehr, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien innerhalb von 12 h oder 24 h
- Zeit bis zum Beginn der Verringerung der Attacken-Schwere zu Baseline innerhalb von 12 h, 24 h oder 48 h nach der ersten Administration
- Zeit bis zur Auflösung der Attacke definiert als „keine“ innerhalb von 24 h und 48 h nach der ersten Administration

General Anxiety - Numeric Rating Scale (GA-NRS)***Patientenrelevanz und Validität***

Neben den verschiedenen physischen Symptomen treten bei HAE-Patienten oft auch mentale Beschwerden im Zusammenhang mit der Erkrankung und auch im Zusammenhang mit der Verabreichung der Medikation auf. Eine Studie aus den USA berichtet davon, dass 50 % der befragten HAE-Patienten unter einer Angststörung und 24 % an einer Depression leiden [27, 28]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine Studie aus Europa, Australien und Kanada. Hier wurde bei 38 % der Patienten eine moderate bis schwere Angststörung sowie bei 17 % eine moderate bis schwere Depression diagnostiziert [29]. Diese treten häufig auch in Verbindung

mit dem intravenösen oder subkutanen Verabreichen der Akutmedikation auf. Die Unvorhersagbarkeit einer Attacke ist eine alltägliche Belastung für die Patienten. Viele Patienten verspüren Nervosität und Angst, wenn sich eine HAE-Attacke ankündigt und damit verbunden die bevorstehende Anwendung einer Akuttherapie notwendig wird. Eine Studie konnte eine Verbindung zwischen der Schwere der Angst vor der Administration der Akutmedikation und der Verzögerung der Behandlung einer Attacke durch den Patienten zeigen [30]. Daher ist die Auflösung bzw. Verbesserung dieser Ängste bei Eintreten der Linderung der Symptome der Attacke patientenrelevant. Die NRS ist ein etabliertes und valides Erhebungsinstrument und daher für die Nutzenbewertung geeignet.

Operationalisierung

Der GA-NRS wurde in der Studie KONFIDENT patientenberichtet in elektronischer Form nach erster Administration des Prüfpräparats ausgefüllt. Das Ausfüllen des Fragebogens wurde über 48 h zu unterschiedlichen Zeitpunkten (siehe Tabelle 4-5) durchgeführt. Das Ausmaß der Angst zum Zeitpunkt des Beantwortens des Fragebogens wurde anhand einer Frage mit einer 11-Punkte-Skala festgehalten (0 = „gar keine Angst“ bis 10 = „extreme Angst“).

Darstellung im Dossier

- GA-NRS-Score über die Zeit
- Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4 oder ≥ 5 Punkte innerhalb von 4h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration
- Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala

Composite Visual Analogue Scale (VAS)

Patientenrelevanz und Validität

HAE-Attacken sind sehr variabel und können an vielen verschiedenen Körperstellen auftreten, was in sehr unterschiedlichen Symptomen resultieren kann. Aus diesem Grund wurden die HAE-Leitsymptome „Abdominalschmerzen“, „Hautschmerzen“ und „Hautschwellungen“ mittels visueller Analogskala vom Patienten selbst erfasst. Die Erhebung mittels einer VAS stellt ein etabliertes und validiertes Instrument dar und kann daher für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Operationalisierung

Die VAS-Skala wurde in der Studie KONFIDENT patientenberichtet in elektronischer Form nach erster Administration des Prüfpräparats ausgefüllt. Das Ausfüllen des Fragebogens wurde über 48 h zu unterschiedlichen Zeitpunkten (siehe Tabelle 4-5) durchgeführt. Das Ausmaß des durch die spezifischen Symptome (Abdominalschmerzen, Hautschmerzen, Hautschwellungen) ausgelösten Schmerzen bzw. Schwellungen zum Zeitpunkt des Beantwortens des Fragebogens wurde anhand einer 101-Punkte-Skala festgehalten (0 = „keine“ bis 100 = „sehr stark“). Aus dem Durchschnitt der Werte der drei abgefragten Symptome wird die zusammengesetzte VAS

als Gesamtscore gebildet. Zudem werden statistische Zusammenfassungen der drei individuellen VAS-Scores für die einzelnen Symptome dargestellt.

Darstellung im Dossier

- VAS-Score über die Zeit
- Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala innerhalb von 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration
- Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung der einzelnen Symptome erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala innerhalb von 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration
- Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 50 % zur Baseline innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration
- Zeit bis zu einer Verbesserung des VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration

Sicherheit

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt Sicherheit umfasst alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die bei einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten. Diese müssen nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Die Erhebung dieses Endpunkts dient der Erfassung des gesamten Sicherheitsprofils. Somit beschreibt der Endpunkt Sicherheit wesentlich die Lebenswirklichkeit des Patienten und ist aus diesem Grund als patientenrelevant anzusehen.

Operationalisierung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis. Dieses muss nicht zwingend kausal mit der Therapie in Verbindung stehen. In der Studie KONFIDENT wurden die UEs ab erster Administration des Prüfpräparats bis zur letzten Studienvisite bzw. des Beendens der Behandlung aufgezeichnet. Ein UE wurde der letzten HAE-Attacke und damit der letzten angewandten Therapie und Behandlungsarm zugeordnet. UE, die innerhalb von 48 h nach Administration des Prüfpräparats auftraten, wurden definiert als UE, die während der Behandlung auftraten (*on-treatment*, OT-UE). Fortlaufende UEs wurden auch nach der letzten Studienvisite bis zu deren Auflösung weiterbeobachtet oder bis diese als chronisch eingestuft wurden. Wenn möglich, wurden Anzeichen und Symptome, die auf ein und dieselbe zugrundeliegende Pathologie hinweisen, als ein zusammenhängendes Event angesehen. Bei einer Zunahme der Stärke eines UE wurde dieses als neues UE aufgezeichnet.

Als schwerwiegendes UE (SUE) waren Ereignisse definiert, die

- zum Tode führten,
- lebensbedrohlich waren,
- zur Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten,
- mit einer relevanten Behinderung oder Beeinträchtigung endeten,
- einen Geburtsdefekt oder eine genetische Anomalie darstellten oder
- ein medizinisch wichtiges Ereignis darstellten

SUEs wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur letzten Studienvsiste bzw. des Beendens der Behandlung aufgezeichnet.

Darstellung im Dossier

- Gesamtrate aller UE
- Gesamtrate der UE nach Schweregrad
- Gesamtraten der OT-UE
- Gesamtrate der SUE
- Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE nach SOC und PT, sofern die in der Dossievorlage beschriebenen Kriterien erfüllt sind

4.2.5.2.5 Statistische Auswertung der Endpunkte

HAE ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die sich nicht durch eine dauerhaft und ständig anhaltende physische Symptomatik auszeichnet. Ferner treten die körperlichen Symptome in Form von Attacken auf, die in unterschiedlichen Abständen auftreten können und mit Abklingen der Attacke wieder aufhören. Sebetralstat ist eine Akuttherapie und wird, im Gegensatz zu Langzeitprophylaxen, nur bei dem Auftreten einer akuten HAE-Attacke verwendet. Aus diesem Grund ist die Auswertung der Endpunkte in der Studie KONFIDENT auf die mit der jeweiligen Studienmedikation behandelten Attacken bezogen und nicht auf den Verlauf bei einzelnen Patienten. Die Analyse der Wirksamkeits-Endpunkte in der Studie KONFIDENT wurden gemäß *Statistical Analysis Plan* (SAP) basierend auf der FAS-Population durchgeführt. Die FAS-Population enthält nur jene Patienten, welche mindestens eine HAE-Attacke mit der Studienmedikation behandelt haben. Solche Patienten, die die Studie vor Behandeln ihrer ersten HAE-Attacke verlassen haben, werden nicht berücksichtigt. Die in diesem Nutzendossier dargestellte Auswertung beruht ebenfalls auf der FAS-Population.

Für binäre Endpunkte werden jeweils die Gesamtzahl der behandelten Attacken (N), sowie der absolute und prozentuale Anteil von Attacken mit Ereignis (n (%)) dargestellt. Der Behandlungseffekt wird mittels der Effektschätzer *Odds Ratio* (OR), *Risk Ratio* (RR) und Risikodifferenz (RD) inklusive 95 % Konfidenzintervall (95 %-KI) angegeben. Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe Mantel Haenszel Methode berechnet, *Odds Ratio* und *Risk Ratio* wurden aus der logistischen Regression abgeleitet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Chochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt. Attacken, bei denen nicht mindestens eine post-Baseline Bewertung in der Analyseperiode durchgeführt wurde, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche vor der Ereigniszeit die Behandlung beendet oder konventionelle Akuttherapien angewendet haben, wurde für diesen Zeitraum als Non-Responder gewertet.

Für die kontinuierlichen Endpunkte werden jeweils die Anzahl der Attacken (N) sowie der Mittelwert (MW) inklusive Standardabweichung (SD) angegeben. Für jeden Analysezeitpunkt wird zusätzlich für die Veränderung zu Baseline der adjustierte Least Square Mean (LS Mean) inklusive Standardfehler (SE) dargestellt. Für jeden Analysezeitpunkt wird zusätzlich für die Veränderung zu Baseline der adjustierte Least Square Mean (LS Mean) inklusive Standardfehler (SE) dargestellt. Als Effektschätzer wird die adjustierte Mittelwertdifferent (LS Mean Difference, MWD) inklusive 95 %-KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferent (SMD) Hedges' g, ebenfalls inklusive 95 %-KI, angegeben. Die SMDs wurden nur berechnet, wenn der p-Wert $\leq 0,05$.

Bei Ereigniszeitanalysen wurden die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis, die Ereignisrate sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis pro Studienmedikation angegeben. Zusätzlich zu der tabellarischen Darstellung werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Der Behandlungseffekt wird als *Hazard Ratio* mit 95%-KI einer Cox-Regression berechnet, bei welcher die Behandlung als fixer Effekt und der Patient als zufälliger Effekt eingehen. Der p-Wert wird mittels zweiseitigem Log-Rank-Test berechnet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

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.

Im SAP war für den primären Endpunkt als Sensitivitätsanalyse eine Imputation unter informativer Zensurierung präspezifiziert. Hierbei werden Zensurierungen als fehlende Werte behandelt und mittels multipler Imputation ersetzt. Da sich keine wesentlichen Abweichungen von der Hauptanalyse zeigen, wird auf eine detaillierte Darstellung verzichtet. Die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts befindet sich im Anhang des Nutzendossiers.

Da in der Studie KONFIDENT weder unter Behandlung mit 300 mg Sebetralstat noch mit Placebo krankheitsbezogene UEs aufgetreten sind, wurde keine Sensitivitätsanalyse der UE exklusive krankheitsbezogener UE durchgeführt.

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 4.3.1.3.1.1).

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

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

Im Studienprotokoll wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt *a priori* definiert. Den Vorgaben der neuen Dossiervorlage folgend, werden die entsprechenden allgemein geforderten Subgruppen (Geschlecht, Abstammung, Altersgruppe, Region, Attackenschwere) sowie Stratifizierungsfaktoren (Prophylaxestatus) für die Endpunkte betrachtet und im Dossier dargestellt.

Die Auswertung erfolgt anhand des *Full Analysis Sets* (FAS), welches alle randomisierten Patienten enthält, bei denen mindestens eine Attacke mit der Studienmedikation behandelt wurde.

In Tabelle 4-6 sind die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen aufgeführt.

Tabelle 4-6: Übersicht der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal	Trennwert
Demographische Merkmale	
Geschlecht	Weiblich Männlich
Abstammung	Weiß Schwarz oder Afro-Amerikanisch Asiatisch Anderes
Altersgruppe	< 18 Jahre ≥ 18 Jahre
Region 1	USA Rest der Welt
Region 2	Nordamerika Europa Rest der Welt

Therapie	
Prophylaxe-Status 1	Akuttherapie Prophylaxe
Prophylaxe-Status 2	Akuttherapie Kallikrein-Prophylaxe Andere Prophylaxe
Krankheitsmerkmal	
Schwere der Attacke	Keine oder mild Moderat Schwer oder sehr schwer
HAE: Hereditäres Angioödem	

Methodik der Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen wurden jeweils anhand der gleichen statistischen Modelle durchgeführt wie die Hauptanalyse des entsprechenden Endpunktes. Dabei ist das jeweilige Subgruppenstratum nicht in die Analyse eingegangen. In Übereinstimmung mit den Allgemeinen Methoden des IQWiG wurden Subgruppenanalysen dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Patienten umfasst und bei binären Endpunkten zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind. Anhand des Interaktions-p-Wertes wird eine mögliche Effektmodifikation geprüft. Um der besonderen Relevanz der Subgruppenanalysen für binäre und Ereigniszeitanalysen aus Sicht des IQWiG Rechnung zu tragen, wurden diese Analysen durchgeführt. Ein Signifikanzniveau von 0,05 gilt als Hinweis auf eine Interaktion. Es muss jedoch bedacht werden, dass gemäß der Definition des p-Wertes durchschnittlich 5 % der Interaktionstests ein falsch-positives Ergebnis aufweisen. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse in einem weiteren Schritt hinsichtlich ihrer Plausibilität geprüft.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparsators bzw. der Brückenkomparsatoren abhängen. Als Brückenkomparsatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparsatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mit der Phase-III-Studie KONFIDENT liegt eine direkt vergleichende RCT mit Sebetralstat vor. Daher wurden keine indirekten Vergleiche 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 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KVD900-201	ja	ja	abgeschlossen	2 Attacken	Sebetralstat 600 mg Placebo
KONFIDENT KVD900-301	ja	ja	abgeschlossen	3 Attacken	Sebetralstat 300 mg Sebetralstat 600 mg Placebo
KONFIDENT-S KVD900-302	ja	ja	laufend	24 Monate Datenschnitt: 14.09.2024	Sebetralstat 300 mg Sebetralstat 600 mg

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

Die Recherche der Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurden am 18.08.2025 durchgeführt.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KVD900-201	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Die Intervention entspricht nicht dem Einschlusskriterium.
KVD900-302 (KONFIDENT-S)	Ausschlussgrund A2 (Intervention): Die Intervention entspricht nicht dem Einschlusskriterium.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

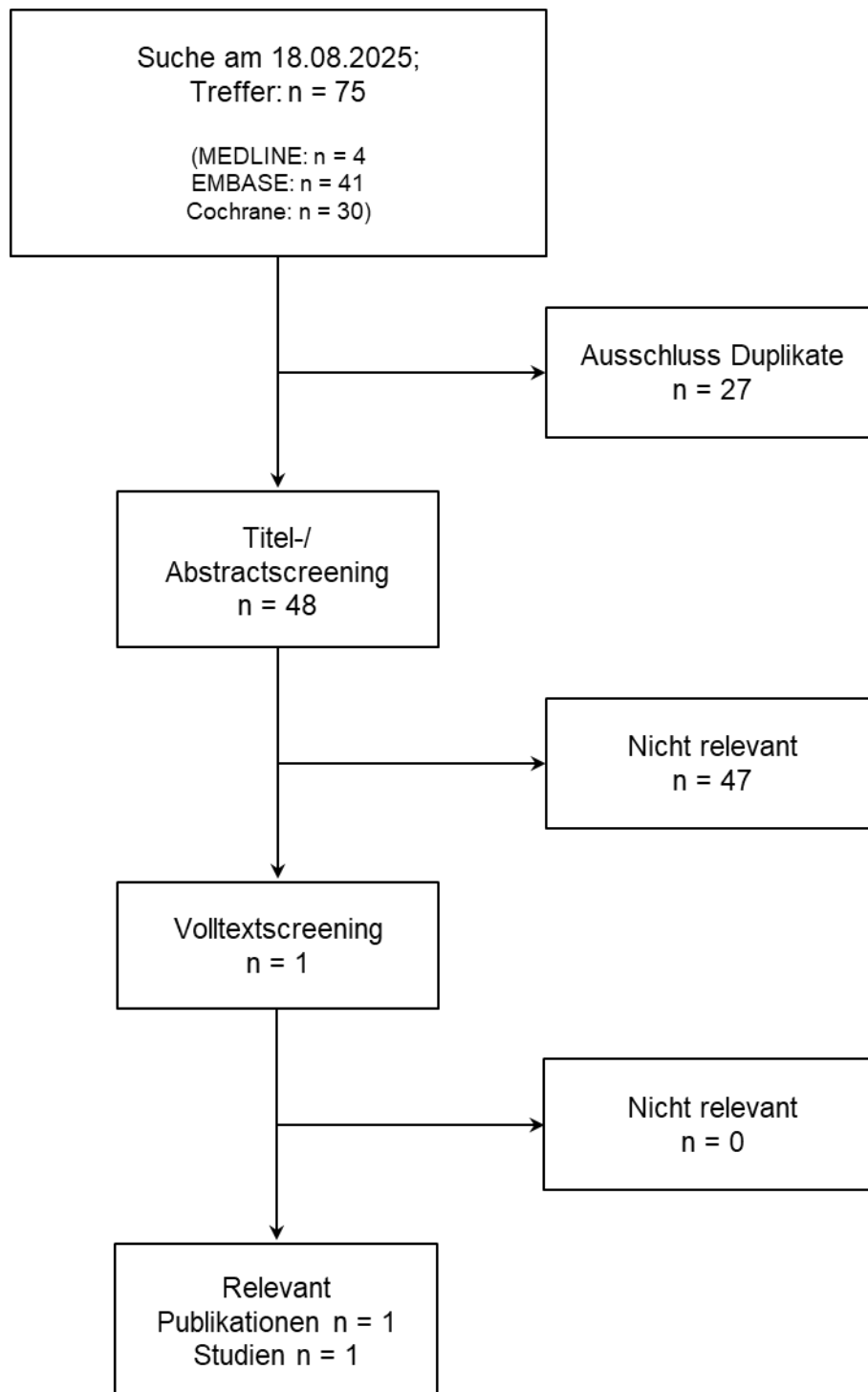


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche wurde am 18.08.2025 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Nach Ausschluss von Duplikaten verblieben 48 Treffer für das Titel-/Abstractscreening. Hierbei

wurden 47 Treffer als nicht relevant eingestuft. 1 Publikation wurde im Volltext geprüft. Es wurde 1 relevante Publikation identifiziert.

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 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / 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)
KONFIDENT	NCT05259917 [31] EudraCT 2021-001226-21 [32] WHO ICTPR NCT05259917 [33]	ja	ja	abgeschlossen
Unterstützend dargestellt				
KONFIDENT-S	NCT05505916 [34] EudraCT 2021-001176-42 [35]	ja	ja	laufend
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 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Registersuche wurde am 18.08.2025 durchgeführt.

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 4-7) 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 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Quellen auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 18.08.2025 durchgeführt. Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

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 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
KONFIDENT	Ja	Ja	Nein	Ja [36]	Ja [31-33]	Ja [37]
<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>						

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.

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KONFIDENT)

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KONFIDENT ^a	RCT, doppelblind, multizentrisch, <i>cross-over</i>	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HAE	Sebetralstat 300 mg Sebetralstat 600 mg Placebo Randomisierte Patienten: n = 136	<u>Behandlung:</u> 3 HAE-Attacken pro Patienten (ca. 25 Wochen pro Patient)	<u>Länder:</u> Europa (Deutschland, Frankreich, Griechenland, Bulgarien, Ungarn, Italien, Niederlande; Nord Mazedonien, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Spanien, UK) USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel, Japan, Puerto Rico <u>Zeitraum</u> 02/2022 – 12/2023	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ innerhalb von 12 h nach der ersten Administration <u>Messinstrumente</u> <u>patientenrelevanter sekundärer Endpunkte:</u> Patient Global Impression of Change (PGI-C) Patient Global Impression of Severity (PGI-S) General Anxiety - Numeric Rating Scale (GA-NRS) Composite Visual Analogue Scale (VAS) <u>Sicherheit:</u> Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse (UE) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Therapieabbrüche aufgrund von UE UE von speziellem Interesse (UESI)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierte n Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>a: Entsprechend der Zulassung werden die HAE-Attacken der Studie KONFIDENT, die mit 600 mg Sebetralstat behandelt wurden, im weiteren Verlauf nicht dargestellt.</p> <p>AE QoL: <i>Angioedema-quality of life</i>; HAE: Hereditäres Angioödem; GA-NRS: <i>General Anxiety - Numeric Rating Scale</i>; PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unterwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; UK: Vereinigtes Königreich; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i></p>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – unterstützende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KONFIDENT-S)

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierte n Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KONFIDENT-S	offen, einarmig, multizentrisch	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HAE	Sebetralstat 600 mg (n = 84)	24 Monate	<u>Länder:</u> Europa (Deutschland, Frankreich, Griechenland, Bulgarien, Ungarn, Italien, Niederlande; Nord Mazedonien, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Spanien, UK) USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel, Japan, Puerto Rico	Patientenrelevante Endpunkte: Patient Global Impression of Change (PGI-C) Patient Global Impression of Severity (PGI-S) Composite Visual Analogue Scale (VAS) Angioedema-quality of life (AE-QoL) <u>Sicherheit:</u> Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse (UE) Schwerwiegende unerwünschte

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

	<u>Zeitraum</u> Start: 10/2024 – laufend	Ereignisse (SUE) Therapieabbrüche aufgrund von UE UE von speziellem Interesse (UESI)
AE QoL: <i>Angioedema-quality of life</i> ; HAE: Hereditäres Angioödem; PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unterwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; UK: Vereinigtes Königreich; VAS: <i>Visual Analogue Scale</i>		

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

Studie	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
KONFIDENT	1x 300 mg Sebetralstat Tablette + 1x Placebo Tablette	2x 300 mg Sebetralstat Tablette	2x Placebo Tablette	<p>Falls notwendig (festgestellt durch den Patienten selbst) kann mindestens 3 h nach Einnahme der ersten Dosis eine zweite Dosis der Studienmedikation eingenommen werden.</p> <p><u>Langzeitprophylaxe:</u> Patienten, die eine LTP erhalten und an der Studie teilnehmen, mussten seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening eine stabile Dosis erhalten und diese auch während der Studie weiterhin erhalten.</p> <p><u>Konventionelle Akuttherapien:</u> Die Patienten durften HAE-Attacken, welche nicht mit der Studienmedikation behandelt wurden, mit ihren üblichen konventionellen Akuttherapien behandeln. Im Falle einer nicht-laryngealen Attacke konnte der Patient konventionelle Akuttherapien anwenden, falls 1 h nach Einnahme der zweiten Dosis der Studienmedikation die Symptome vom Patienten als so schwer eingeschätzt wurden, dass die Behandlung notwendig war. Falls die Symptome im Verlauf der Attacke auch die Atemwege betrafen, konnten die Patienten jederzeit konventionelle Akuttherapien verwenden. Bei Auftreten von laryngealen Attacken konnte jederzeit nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation eine konventionelle Akuttherapie verwendet werden, wenn sich die Symptome der Attacke verschlimmerten oder vom Patienten als ausreichend schwer für eine sofortige Behandlung erachtet wurden.</p> <p><u>Behandlungssequenzen der HAE-Attacken:</u></p>

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

					Behandlungssequenz	1. HAE-Attacke	2. HAE-Attacke	3. HAE-Attacke
					A	Placebo	600 mg	300 mg
					B	Placebo	300 mg	600 mg
					C	300 mg	600 mg	Placebo
					D	300 mg	Placebo	600 mg
					E	600 mg	300 mg	Placebo
					F	600 mg	Placebo	300 mg

HAE: Hereditäres Angioödem; LTP: Langzeitprophylaxe

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

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

Studie	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
KONFIDENT-S		2x 300 mg Sebetralstat Tablette		<p>Falls notwendig (festgestellt durch den Patienten selbst) kann eine zweite Dosis der Studienmedikation eingenommen werden.</p> <p><u>Langzeitprophylaxe:</u> Patienten, die eine LTP erhalten und an der Studie teilnehmen, mussten seit mindestens 6 Monaten vor dem Screening eine stabile Dosis erhalten und diese auch während der Studie weiterhin erhalten.</p> <p><u>Konventionelle Akuttherapien:</u> Die Patienten durften HAE-Attacken, welche nicht mit der Studienmedikation behandelt wurden, mit ihren üblichen konventionellen Akuttherapien behandeln. Außerdem durften konventionelle Akuttherapien nach Einnahme der Studienmedikation verwendet werden, wenn die Symptome der Attacke als schwer genug eingeschätzt wurden.</p>
HAE: Hereditäres Angioödem; LTP: Langzeitprophylaxe				

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische Parameter SAF-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KONFIDENT						
Charakteristikum	Sequenz A	Sequenz B	Sequenz C	Sequenz D	Sequenz E	Sequenz F	Total
N	17	18	14	17	20	22	110
Alter (Jahre)							
n	17	18	14	17	20	22	110
MW (SD)	35,8 (14,7)	35,8 (16,9)	39,9 (18,0)	31,8 (11,4)	41,4 (14,6)	38,2 (13,1)	37,7 (15,0)
Median	40,0	35,5	40,0	32,0	44,5	40,0	39,5

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

Studie	KONFIDENT						
Charakteristikum	Sequenz A	Sequenz B	Sequenz C	Sequenz D	Sequenz E	Sequenz F	Total
N	17	18	14	17	20	22	110
Q1: Q3	21,0: 49,0	19,0: 47,0	25,0: 55,0	25,0: 40,0	35,0: 49,5	27,0: 49,0	25,0: 49,0
Min: Max	14: 55	15: 74	13: 67	14: 50	16: 70	17: 60	13: 74
Geschlecht, n (%)							
Männlich	5 (29,4)	4 (22,2)	9 (64,3)	5 (29,4)	9 (45,0)	11 (50,0)	44 (40,0)
Weiblich	12 (70,6)	14 (77,8)	5 (35,7)	12 (70,6)	11 (55,0)	11 (50,0)	66 (60,0)
Abstammung, n (%)							
Weiß	13 (76,5)	18 (100)	11 (78,6)	11 (64,7)	18 (90,0)	19 (86,4)	92 (83,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	0	0	1 (7,1)	0	0	0	1 (0,9)
Asiatisch	2 (11,8)	0	1 (7,1)	5 (29,4)	1 (5,0)	1 (4,5)	10 (9,1)
Andere	0	0	0	0	0	1 (4,5)	1 (0,9)
Keine Angabe	2 (11,8)	0	1 (7,1)	1 (5,9)	1 (5,0)	1 (4,5)	6 (5,5)
Ethnizität, n (%)							
Hispanisch/Latino	1 (5,9)	0	3 (21,4)	1 (5,9)	2 (10,0)	0	7 (6,4)
Nicht Hispanisch/Latino	14 (82,4)	17 (94,4)	9 (64,3)	15 (88,2)	17 (85,0)	21 (95,5)	95 (86,4)
Keine Angabe	2 (11,8)	1 (5,6)	2 (14,3)	1 (5,9)	1 (5,0)	1 (4,5)	8 (7,3)
Körpergröße (m)							
n	17	18	14	17	20	22	110
MW (SD)	1,657 (0,115)	1,694 (0,114)	1,709 (0,088)	1,657 (0,121)	1,686 (0,088)	1,704 (0,113)	1,684 (0,109)
Median	1,630	1,675	1,725	1,630	1,670	1,700	1,670
Q1: Q3	1,610: 1,700	1,610: 1,730	1,670: 1,750	1,600: 1,700	1,600: 1,750	1,630: 1,760	1,610: 1,750

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

Studie	KONFIDENT						
Charakteristikum	Sequenz A	Sequenz B	Sequenz C	Sequenz D	Sequenz E	Sequenz F	Total
N	17	18	14	17	20	22	110
Min: Max	1,50: 1,94	1,54: 1,98	1,57: 1,85	1,50: 2,00	1,58: 1,88	1,50: 1,93	1,45: 2,00
Gewicht (kg)							
n	17	18	14	17	20	22	110
MW (SD)	75,45 (16,56)	73,88 (16,60)	83,68 (18,84)	72,28 (23,74)	77,90 (16,32)	83,55 (21,95)	77,86 (19,18)
Median	77,50	72,00	82,10	68,00	74,50	78,30	73,30
Q1: Q3	63,70: 84,00	60,50: 80,60	66,00: 98,00	58,00: 73,70	67,60: 92,00	67,00: 96,70	65,00: 91,60
Min: Max	41,0: 103,2	48,0: 112,0	55,3: 111,7	41,0: 130,0	51,0: 111,1	49,7: 140,3	41,0: 140,3
BMI (kg/m²)							
n	17	18	14	17	20	22	110
MW (SD)	27,45 (5,63)	25,62 (4,74)	28,78 (6,82)	26,15 (7,70)	27,37 (5,16)	28,90 (7,33)	27,44 (6,26)
Median	26,44	24,49	28,05	24,09	27,04	28,87	26,24
Q1: Q3	23,68: 31,25	21,95: 28,13	23,67: 32,99	22,10: 26,58	23,05: 31,74	21,63: 36,85	22,85: 31,65
Min: Max	18,2: 40,3	20,2: 35,6	18,5: 42,3	18,2: 45,6	19,0: 36,8	19,6: 42,2	18,2: 45,6
Die Patienten wurden gemäß dem <i>cross-over</i> Design in unterschiedliche Verabreichungssequenzen der Studienmedikationen randomisiert. Da sich die Auswertungen der Ergebnisse der Studie KONFIDENT auf die behandelten HAE-Attacken, aber nicht auf den einzelnen Patienten beziehen, wurden die demographischen Daten der Patienten gemäß deren Einteilung in die unterschiedlichen Verabreichungssequenzen festgehalten. BMI: <i>Body Mass Index</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung							

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische Parameter FAS-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KONFIDENT						
Charakteristikum	Sequenz A	Sequenz B	Sequenz C	Sequenz D	Sequenz E	Sequenz F	Total
N	18	18	15	17	20	22	110
Alter (Jahre)							
n	18	18	15	17	20	22	110
MW (SD)	37,4 (15,70)	35,8 (16,9)	41,1 (17,87)	31,8 (11,4)	41,4 (14,6)	38,2 (13,1)	37,7 (15,0)
Median	41,5	35,5	43,0	32,0	44,5	40,0	39,5
Q1: Q3	21,0: 50,0	19,0: 47,0	25,0: 57,0	25,0: 40,0	35,0: 49,5	27,0: 49,0	25,0: 49,0
Min: Max	14: 64	15: 74	13: 67	14: 50	16: 70	17: 60	13: 74
Geschlecht, n (%)							
Männlich	5 (27,8)	4 (22,2)	10 (66,7)	5 (29,4)	9 (45,0)	11 (50,0)	44 (40,0)
Weiblich	13 (72,2)	14 (77,8)	5 (33,3)	12 (70,6)	11 (55,0)	11 (50,0)	66 (60,0)
Abstammung, n (%)							
Weiß	14 (77,8)	18 (100)	12 (80,0)	11 (64,7)	18 (90,0)	19 (86,4)	92 (83,6)
Schwarz oder afroamerikanisch	0	0	1 (6,7)	0	0	0	1 (0,9)
Asiatisch	2 (11,1)	0	1 (6,7)	5 (29,4)	1 (5,0)	1 (4,5)	10 (9,1)
Andere	0	0	0	0	0	1 (4,5)	1 (0,9)
Keine Angabe	2 (11,1)	0	1 (6,7)	1 (5,9)	1 (5,0)	1 (4,5)	6 (5,5)
Ethnizität, n (%)							
Hispanisch/Latino	1 (5,6)	0	3 (20,0)	1 (5,9)	2 (10,0)	0	7 (6,4)
Nicht Hispanisch/Latino	15 (83,3)	17 (94,4)	10 (66,7)	15 (88,2)	17 (85,0)	21 (95,5)	95 (86,4)
Keine Angabe	2 (11,1)	1 (5,6)	2 (13,3)	1 (5,9)	1 (5,0)	1 (4,5)	8 (7,3)

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

Studie	KONFIDENT						
Charakteristikum	Sequenz A	Sequenz B	Sequenz C	Sequenz D	Sequenz E	Sequenz F	Total
N	18	18	15	17	20	22	110
Körpergröße (m)							
n	18	18	15	17	20	22	110
MW (SD)	1,646 (0,122)	1,694 (0,114)	1,715 (0,088)	1,657 (0,121)	1,686 (0,088)	1,704 (0,113)	1,684 (0,109)
Median	1,630	1,675	1,730	1,630	1,670	1,700	1,670
Q1: Q3	1,600: 1,700	1,610: 1,730	1,670: 1,780	1,600: 1,700	1,600: 1,750	1,630: 1,760	1,610: 1,750
Min: Max	1,45: 1,94	1,54: 1,98	1,57: 1,85	1,50: 2,00	1,58: 1,88	1,50: 1,93	1,45: 2,00
Gewicht (kg)							
n	18	18	15	17	20	22	110
MW (SD)	75,16 (16,11)	73,88 (16,60)	83,80 (18,16)	72,28 (23,74)	77,90 (16,32)	83,55 (21,95)	77,86 (19,18)
Median	74,20	72,00	85,50	68,00	74,50	78,30	73,30
Q1: Q3	63,70: 84,00	60,50: 80,60	66,00: 98,00	58,00: 73,70	67,60: 92,00	67,00: 96,70	65,00: 91,60
Min: Max	41,0: 103,2	48,0: 112,0	55,3: 111,7	41,0: 130,0	51,0: 111,1	49,7: 140,3	41,0: 140,3
BMI (kg/m²)							
n	18	18	15	17	20	22	110
MW (SD)	27,78 (5,64)	25,62 (4,74)	28,62 (6,60)	26,15 (7,70)	27,37 (5,16)	28,90 (7,33)	27,44 (6,26)
Median	26,63	24,49	27,67	24,09	27,04	28,87	26,24
Q1: Q3	23,68: 32,74	21,95: 28,13	23,67: 32,99	22,10: 26,58	23,05: 31,74	21,63: 36,85	22,85: 31,65
Min: Max	18,2: 40,3	20,2: 35,6	18,5: 42,3	18,2: 45,6	19,0: 36,8	19,6: 42,2	18,2: 45,6
Die Patienten wurden gemäß dem <i>cross-over</i> Design in unterschiedliche Verabreichungssequenzen der Studienmedikationen randomisiert. Da sich die Auswertungen der Ergebnisse der Studie KONFIDENT auf die behandelten HAE-Attacken, aber nicht auf den einzelnen Patienten beziehen, wurden die demographischen Daten der Patienten gemäß deren Einteilung in die unterschiedlichen Verabreichungssequenzen festgehalten. BMI: <i>Body Mass Index</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung							

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demographische Parameter –
Extensionsstudie der RCT KONFIDENT (KONFIDENT-S)

Studie	KONFIDENT-S		
Charakteristikum	<i>Rollover aus KONFIDENT</i>	<i>Kein Rollover</i>	Total
N	60	74	134
Alter (Jahre)			
n	60	74	134
MW (SD)	38,1 (15,07)	34,1 (17,07)	35,9 (16,26)
Median	38,0	33,0	35,0
Q1: Q3	25,5: 50,0	18,0: 47,0	21,0: 49,0
Min: Max	13: 67	12: 77	12: 77
Altersgruppe (Jahre), n (%)			
< 18	5 (8,3)	18 (24,3)	23 (17,2)
≥ 18	55 (91,7)	56 (75,7)	111 (82,8)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	21 (35,0)	26 (35,1)	47 (35,1)
Weiblich	39 (65,0)	48 (64,9)	87 (64,9)
Abstammung, n (%)			
Weiß	49 (81,7)	50 (67,6)	99 (73,9)
Schwarz oder afroamerikanisch	0	0	0
Asiatisch	8 (13,3)	9 (12,2)	17 (12,7)
Andere	1 (1,7)	9 (12,2)	10 (7,5)
Keine Angabe	2 (3,3)	5 (6,8)	7 (5,2)
<u>Ethnizität n (%)</u>			
Hispanisch/Latino	3 (5,0)	5 (6,8)	8 (6,0)
Nicht Hispanisch/Latino	54 (90,0)	61 (82,4)	115 (85,8)
Keine Angabe	3 (5,0)	8 (10,8)	11 (8,2)
<u>Größe (m)</u>			
n	59	74	133 ^a
MW (SD)	1,669 (0,1224)	1,671 (0,1081)	1,670 (0,1142)
Median	1,650	1,655	1,650
Q1: Q3	1,600: 1,740	1,600: 1,740	1,600: 1,740
Min: Max	1,35: 1,94	1,43: 1,97	1,35: 1,97
<u>Gewicht (kg)</u>			
n	59	74	133

Studie	KONFIDENT-S		
Charakteristikum	<i>Rollover aus KONFIDENT</i>	<i>Kein Rollover</i>	Total
N	60	74	134
MW (SD)	75,30 (19,887)	73,33 (20,252)	74,21 (20,039)
Median	70,20	69,25	70,00
Q1: Q3	62,30: 85,50	60,60: 82,70	61,50: 84,00
Min: Max	41,0: 140,3	35,0: 136,0	35,0: 140,3
BMI (kg/m²)			
n	59	74	133
MW (SD)	26,89 (5,848)	26,12 (6,099)	26,46 (5,979)
Median	26,30	24,86	25,39
Q1: Q3	22,76: 31,25	22,12: 29,90	22,26: 30,60
Min: Max	17,6: 38,1	16,2: 42,8	16,2: 42,8
Region, n (%)			
Nordamerika	17 (28,3)	13 (17,6)	30 (22,4)
Europa	29 (48,3)	40 (54,1)	69 (51,5)
Rest der Welt	14 (23,3)	21 (28,4)	35 (26,1)
BMI: <i>Body Mass Index</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen: Baseline Parameter der behandelten HAE-Attacken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KONFIDENT			
Charakteristikum	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo	Total
N	87	93	84	264
PGI-S Score zu Baseline				
n	85	93	84	262
MW (SD)	1,8 (0,8)	1,8 (0,8)	1,7 (0,8)	1,8 (0,8)
Min: Max	1: 4	1: 4	0: 4	0: 4
PGI-S Kategorie zu Baseline, n (%)				
Keine	0	0	2 (2,4)	2 (0,8)
Mild	36 (41,4)	41 (44,1)	36 (42,9)	113 (42,8)
Moderat	35 (40,2)	34 (36,6)	33 (39,3)	102 (38,6)
Schwer	12 (13,8)	16 (17,2)	10 (11,9)	38 (14,4)
Sehr schwer	2 (2,3)	2 (2,2)	3 (3,6)	7 (2,7)

Studie	KONFIDENT			
Charakteristikum	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo	Total
N	87	93	84	264
Keine Angabe	2 (2,3)	0	0	2 (0,8)
GA-NRS Score zu Baseline				
n	85	92	84	261
MW (SD)	3,4 (2,9)	3,6 (2,9)	3,5 (3,0)	3,5 (2,9)
Min: Max	0: 10	0: 10	0: 10	0: 10
GA-NRS-Kategorie zu Baseline, n (%)				
Gar keine Angst (0)	19 (21,8)	18 (19,4)	16 (19,0)	53 (20,1)
Milde Angst (1-3)	27 (31,0)	34 (36,6)	32 (38,1)	93 (35,2)
Moderate Angst (4-6)	23 (26,4)	24 (25,8)	18 (21,4)	65 (24,6)
Extreme Angst (7-10)	16 (18,4)	16 (17,2)	18 (21,4)	50 (18,9)
Composite VAS Score zu Baseline				
n	85	92	84	261
MW (SD)	28,6 (20,2)	29,8 (21,8)	29,7 (21,8)	29,4 (21,2)
Min: Max	0: 88	0: 94	0: 92	0: 94
Zeit vom Einsetzen der Symptome der ersten Attacke zur ersten Administration des Prüfpräparats (min)				
n	86	93	84	263
Median	35,0	41,0	51,0	41,0
Q1: Q3	6,0: 130,0	5,0: 142,0	6,0: 166,0	6,0: 140,0
Zeit vom Einsetzen der Symptome der ersten Attacke zur ersten Administration des Prüfpräparats, Kategorie, n (%)				
< 30 min	40 (46,0)	41 (44,1)	35 (41,7)	116 (43,9)
> 30 – 60 min	13 (14,9)	9 (9,7)	9 (10,7)	31 (11,7)
≥ 60 min	33 (37,9)	43 (46,2)	40 (47,6)	116 (43,9)
Keine Angabe	1 (1,1)	0	0	1 (0,4)
Primäre Lokalisation der Attacke zu Baseline, n (%)				
Kopf/Gesicht/ Nacken	9 (10,3)	11 (11,8)	9 (10,7)	29 (11,0)
Torso	5 (5,7)	5 (5,4)	5 (6,0)	15 (5,7)
Arme/Hände	29 (33,3)	26 (28,0)	21 (25,0)	76 (28,8)
Genitalien	2 (2,3)	4 (4,3)	3 (3,6)	9 (3,4)
Beine/Füße	22 (25,3)	23 (24,7)	17 (20,2)	62 (23,5)
Abdomen	35 (40,2)	42 (45,2)	37 (44,0)	114 (43,2)
Larynx/Kehle	2 (2,3)	2 (2,2)	4 (4,8)	8 (3,0)

Studie	KONFIDENT			
Charakteristikum	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo	Total
N	87	93	84	264
Primäre gepoolte Lokalisation der Attacke zu Baseline [1], n (%)				
Larynx	2 (2,3)	2 (2,2)	4 (4,8)	8 (3,0)
Nur abdominal	24 (27,6)	32 (34,4)	29 (34,5)	85 (32,2)
Nur subkutan	49 (56,3)	49 (52,7)	44 (52,4)	142 (53,8)
Abdominal und subkutan	10 (11,5)	10 (10,8)	7 (8,3)	27 (10,2)
Keine Angabe	2 (2,3)	0	0	2 (0,8)
Primäre gepoolte Lokalisation der Attacke zu Baseline [2], n (%)				
Nacken und aufwärts	11 (12,6)	12 (12,9)	13 (15,5)	36 (13,6)
Abdominal	32 (36,8)	39 (41,9)	34 (40,5)	105 (39,8)
Andere	42 (48,3)	42 (45,2)	37 (44,0)	121 (45,8)
Keine Angabe	2 (2,3)	0	0	2 (0,8)
Die Anzahl an HAE-Attacken entspricht der Anzahl an Attacken, die mit der Studienmedikation behandelt wurden. Die Anzahl an behandelten Attacken entspricht der Anzahl an Patienten in jeder Gruppe. Die Aufteilung findet nach Studienmedikation statt, da sich die jeweiligen Baselinewerte auf die Baseline der einzelnen Attacken beziehen. GA-NRS: <i>General Anxiety - Numeric Rating Scale</i> ; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Attacken; n: Anzahl der Attacken mit Ereignis; PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; SD: Standardabweichung; VAS: <i>Composite Visual Analogue Scale</i>				

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen: Studienmedikation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KONFIDENT		
Charakteristikum	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo
N	86	93	83
Anzahl an erhaltenen Dosen			
n	86	95	83
MW (SD)	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)	1,6 (0,5)
Median	1,0	1,0	2,0
Q1: Q3	1,0: 2,0	1,0: 2,0	1,0: 2,0
Min: Max	1: 2	1: 2	1: 2
Anzahl an Attacken mit n (%)			
1 Dosis	53 (61,6)	56 (58,9)	37 (44,6)
2 Dosen	33 (38,4)	39 (41,1)	46 (55,4)

Studie	KONFIDENT		
Charakteristikum	Sebetralstat 300 mg	Sebetralstat 600 mg	Placebo
N	86	93	83
Zeit zwischen der ersten und zweiten Dosis (Stunden)			
n	28	35	39
MW (SD)	8,355 (10,096)	7,745 (10,455)	5,059 (4,856)
Median	3,858	3,783	3,500
Q1: Q3	3,325: 8,300	3,283: 6,133	3,200: 4,650
Min: Max	2,78: 42,08	3,00: 45,30	2,42: 28,32
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Attacken; n: Anzahl der Attacken mit Ereignis; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen: Studienmedikation – Extensionsstudie der RCT KONFIDENT (KONFIDENT-S)

Studie	KONFIDENT-S		
Charakteristikum	<i>Rollover</i> aus KONFIDENT	<i>Rollover</i>	Total
N	60	74	134
Anzahl an Attacken	828	878	1706
Anzahl an Attacken mit n (%) Dosen innerhalb von 24 h			
1 Dosis	637 (76,9)	661 (75,3)	1298 (76,1)
2 Dosen	191 (23,1)	214 (24,4)	405 (23,7)
3 Dosen	0	3 (0,3)	3 (0,2)
Zeit vom Einsetzen der Symptome der ersten Attacke zur ersten Administration des Prüfpräparats (min)			
n	823	877	1700
MW (SD)	46,2 (75,55)	64,4 (113,85)	55,6 (97,61)
Median	5,0	15,0	10,0
Q1: Q3	1,0: 60,0	1,0: 90,0	1,0: 69,0
Min: Max	0: 427	0: 1447	0: 1447
Zeit vom Einsetzen der Symptome der ersten Attacke zur ersten Administration des Prüfpräparats, Kategorie n (%)			
< 30 min	523 (63,2)	502 (57,2)	1025 (60,1)
> 30 – 60 min	81 (9,8)	80 (9,1)	161 (9,4)
≥ 60 min	219 (26,4)	295 (33,6)	514 (30,1)
Fehlend	5 (0,6)	1 (0,1)	6 (0,4)
Datenschnitt: 14. September 2024			
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Attacken; n: Anzahl der Attacken mit Ereignis; SD: Standardabweichung			

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.

Beschreibung der Studie

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sebetralstat zur Behandlung von akuten HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren wird die Studie KONFIDENT herangezogen. Ergänzend werden die Ergebnisse der offenen Verlängerungsstudie KONFIDENT-S dargestellt.

KONFIDENT

Studiendesign

Die Studie KONFIDENT ist eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multi-zentrische Phase-III-Studie im *Cross-Over*-Design. Die Patienten wurden in 6 Behandlungssequenzen randomisiert. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebetralstat in unterschiedlichen Dosierungen im Vergleich zu Placebo zu untersuchen. Die für die Nutzenbewertung relevante Dosierung basierend auf der Zulassung ist 300 mg Sebetralstat.

Studiendauer

Da Sebetralstat zur Akuttherapie von HAE-Attacken, welche in nicht vorhersehbaren Abständen auftreten, eingesetzt wird, wurde keine minimale Studiendauer festgelegt. Es wurde jedoch angenommen, dass die Studiendauer von Screening bis zur finalen Studienvisite des Patienten ungefähr 25 Wochen beträgt und die 3 zu behandelnden HAE-Attacken einschließt.

Studienpopulation

In die Studie wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit diagnostiziertem HAE-Typ-I oder -Typ-II eingeschlossen. Die Diagnose musste anhand einer mit HAE konsistenten klinischen Krankheitsgeschichte sowie anhand entweder eines diagnostischen oder genetischen Tests vor der Randomisierung nachgewiesen worden sein. Darüber hinaus musste der Patient mindestens 2 HAE-Attacken innerhalb der 3 Monate vor dem Screening gehabt haben oder 3 Monate vor Randomisierung die Phase-II-Studie KVD824-201 beendet haben. Die Krankheitsdiagnose sowie das Auftreten von HAE-Attacken wurden in dem Fall mit Aufnahme in die Studie KVD824-201 bestätigt.

Falls der Patient eine Langzeitprophylaxe erhält, musste das Behandlungsregimen seit mindestens 3 Monaten vor Randomisierung auf einer stabilen Dosis eingestellt sein und für die Dauer der Studie fortgesetzt werden.

Durch das *Cross-Over*-Design wurde jeder Patient, der innerhalb des Studienzeitraums 3 HAE-Attacken behandelt hat, jeweils einmal mit jeder der Studienmedikationen behandelt (300 mg Sebetralstat, 600 mg Sebetralstat, Placebo). Die Patienten wurden in eine der 6 Behandlungssequenzen randomisiert, welche die Abfolge der Einnahme der drei Studienmedikationen festlegte. Stratifiziert wurde hierbei anhand der vorherigen Behandlungsart der HAE (nur Akuttherapie vs. Langzeitprophylaxe). Die demographischen Charakteristika waren dementsprechend in den Behandlungssequenzen und zwischen den Attacken, welche mit unterschiedlichen Studienmedikationen behandelt wurden, vergleichbar (siehe Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18). Das Durchschnittsalter der Patienten in der Studie KONFIDENT lag bei 37,7 Jahren, davon waren 60,0 % Frauen und 40,0 % Männer, welche mehrheitlich weiß waren (83,6 %).

Der PGI-S Score zu Baseline lag im Mittel bei 1,7 bis 1,8, mit einem Anteil der Attacken zu Baseline in Kategorie 1 (mild) von 41 bis 44 % oder in Kategorie 2 (moderat) von 37 bis 40 %. Auch die primäre Lokalisation der Attacke zu Baseline war vergleichbar. So traten die meisten Attacken entweder am Abdomen (43,2 %) oder an den Extremitäten (Arme/Hände: 28,8 %; Beine/Füße: 23,5 %) auf.

Nur 20 % der Patienten verspürten gemäß GA-NRS-Kategorie gar keine Angst zu Baseline, also nach dem ersten Auftreten der HAE-Attacke. 35 % der Patienten verspürten eine milde Angst, 24 % eine moderate Angst und 19 % der Patienten sogar eine extreme Angst bei Beginn der Attacke.

Die Zeit vom Einsetzen der Symptome der ersten Attacke bis zur ersten Administration der Studienmedikation lag im Durchschnitt bei 41 min. Auffällig ist, dass der Großteil der Patienten die Medikation entweder innerhalb der ersten 30 min (44 %) oder erst nach einer Stunde (44 %) eingenommen hat.

Wenn ein Patient nach eigener Einschätzung aufgrund von schweren Symptomen eine zweite Dosis der Studienmedikation benötigte, konnte diese mindestens 3 h nach Einnahme der ersten Dosis verwendet werden. Attacken, welche mit Sebetralstat behandelt wurden, wurden durchschnittlich mit 1,4 Dosen behandelt, wohingegen 1,6 Dosen verwendet wurden, wenn mit Placebo behandelt wurde. So wurden bei ca. 55 % der mit Placebo behandelten Attacken eine zweite Dosis eingenommen, wohingegen es bei Sebetralstat bei 38 % (300 mg Sebetralstat) bzw. 41 % (600 mg Sebetralstat) der Attacken der Fall war. Dies zeigt sich auch bei Betrachtung des Zeitraums zwischen der Einnahme der ersten und zweiten Dosis. Dieser war bei Placebo deutlich kürzer (5 h) als bei Sebetralstat (8,3 h bei 300 mg Sebetralstat und 7,7 h bei 600 mg Sebetralstat) (Tabelle 4-20). Darüber hinaus haben weitere Auswertungen gezeigt, dass 94 % mit 300 mg Sebetralstat behandelten Attacken den Beginn der Symptomverbesserung definiert als „ein wenig besser“ erreicht haben, ohne dass oder bevor eine zweite Dosis verwendet wurde [37].

Behandlung

Geeignete HAE-Attacken

Damit eine HAE-Attacke für die Behandlung mit der Studienmedikation in Frage kam, mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Die Attacke ist keine schwere laryngeale Attacke
- Der Patient musste in der Lage sein, den Zeitpunkt des Beginns der Attacke zu bestimmen
- Auswaschphase: Mindestens 48 h mussten vergangen sein, seitdem der Patient die Studienmedikation oder eine konventionelle Akuttherapie zur Behandlung einer HAE-Attacke verwendet hat, so dass die Medikation vollständig aus dem Körper ausgeschieden wurde, bevor eine neue Attacke behandelt wurde.
- Der Patient musste in der Lage sein, mindestens die ersten 4 h Stunden der Studienbefragungen auszufüllen
- Die Televisite nach der letzten geeigneten HAE-Attacke wurde bereits durchgeführt

Studienmedikation

Gemäß des *Cross-Over* Designs haben die Studienteilnehmer 3 HAE-Attacken mit jeweils einer der Studienmedikationen behandelt. Je nach Verabreichungsschema wurden diese entweder mit 300 mg Sebetralstat, 600 mg Sebetralstat oder Placebo behandelt (siehe Tabelle 4-22). Dabei wurden jeweils 2 Tabletten eingenommen, so dass die Verblindung gewährleistet werden konnte: Eine Tablette 300 mg Sebetralstat und eine Placebotablette, 2 Tabletten 300 mg Sebetralstat oder 2 Placebotabletten.

Tabelle 4-22: Verabreichungsschemata der Studienmedikation in der Studie KONFIDENT

Verabreichungsschema	Erste HAE-Attacke	Zweite HAE-Attacke	Dritte HAE-Attacke
A	Placebo	600 mg Sebetralstat	300 mg Sebetralstat
B	Placebo	300 mg Sebetralstat	600 mg Sebetralstat
C	300 mg Sebetralstat	600 mg Sebetralstat	Placebo
D	300 mg Sebetralstat	Placebo	600 mg Sebetralstat
E	600 mg Sebetralstat	300 mg Sebetralstat	Placebo
F	600 mg Sebetralstat	Placebo	300 mg Sebetralstat
HAE: Hereditäres Angioödem			

Wenn der Patient nach eigener Einschätzung eine zweite Dosis der Studienmedikation benötigte, konnte diese mindestens 3 h nach Einnahme der ersten Dosis eingenommen werden.

Konventionelle Akuttherapien

Im Falle einer nicht-laryngealen Attacke konnte der Patient konventionelle Akuttherapien anwenden, falls 1 h nach Einnahme der zweiten Dosis der Studienmedikation die Symptome vom Patienten als so schwer eingeschätzt wurden, dass die Behandlung notwendig war. Falls die Symptome im Verlauf der Attacke auch die Atemwege betrafen, konnten die Patienten jederzeit konventionelle Akuttherapien verwenden.

Bei Auftreten von laryngealen Attacken konnte jederzeit nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation eine konventionelle Akuttherapie verwendet werden, wenn sich die Symptome der Attacke verschlimmerten oder vom Patienten als ausreichend schwer für eine sofortige Behandlung erachtet wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie KONFIDENT wurde in 66 Studienzentren in insgesamt 20 Ländern durchgeführt, darunter auch 30 Zentren in Europa, von denen 3 in Deutschland waren. Der Versorgungsstandard sowie die Leitlinienempfehlungen für die Behandlung von Attacken der HAE sind international vergleichbar. Die internationalen Leitlinienempfehlungen wurden auch unter der Leitung von zwei deutschen Experten verfasst, die zudem auch an der Erstellung der deutschen Leitlinie beteiligt waren. Aufgrund der Seltenheit aber Wichtigkeit der Erkrankungen stehen die internationalen Experten in engem Austausch.

Sebetralstat wurde in der Studie KONFIDENT in der für die Nutzenbewertung relevanten Dosis gemäß der deutschen Fachinformation verabreicht. Auch die dargestellte Patientenpopulation von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit HAE entspricht dem Anwendungsgebiet von Sebetralstat. Darüber hinaus spiegeln die demographischen Charakteristika die erwartete Verteilung in Deutschland wider (z. B. Durchschnittsalter, Abstammung, etc.). Es gibt keine Hinweise, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

Es kann daher von einer vollständigen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

KONFIDENT-S

Studiendesign

Die Studie KONFIDENT-S ist eine offene, multizentrische Verlängerungsstudie, in der die Langzeitsicherheit von Sebetralstat in Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit HAE untersucht werden sollte. Es wurden sowohl *rollover* Patienten aus der Studie KONFIDENT sowie neue Patienten eingeschlossen.

Studiendauer

Die Patienten werden für 24 Monate bei Auftreten einer HAE-Attacke mit Sebetralstat behandelt.

Studienpopulation

In die Studie wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit diagnostiziertem HAE-Typ-I oder -Typ-II eingeschlossen. *Rollover* Patienten konnten teilnehmen, wenn sie für die Studie KONFIDENT randomisiert wurden. Sollten Patienten die Studie KONFIDENT aufgrund von Nichteinhaltung, Rücknahme der Einwilligung oder Sicherheitsbedenken verlassen haben, durften diese nicht an KONFIDENT-S teilnehmen. Bei neuen Patienten musste die Diagnose anhand einer mit HAE konsistenten klinischen Krankheitsgeschichte sowie anhand entweder eines diagnostischen oder genetischen Tests vor der Randomisierung nachgewiesen worden sein. Darüber hinaus musste der Patient mindestens 2 HAE-Attacken innerhalb der 3 Monate vor dem Screening gehabt haben.

Falls der Patient eine Langzeitprophylaxe erhält, musste das Behandlungsregimen seit mindestens 3 Monaten auf einer stabilen Dosis sein und für die Dauer der Studie fortgesetzt werden.

Die demographischen Charakteristika der Patienten ähneln denen aus der Studie KONFIDENT. So liegt das Durchschnittsalter der Patienten bei 35,9 Jahren, davon sind 64 % Frauen und 36 % Männer, welche mehrheitlich weiß sind (75 %). Etwa die Hälfte der teilnehmenden Patienten stammt aus Europa (51 %), 26 % aus Nordamerika und 23 % aus dem Rest der Welt (Tabelle 4-17).

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse am 14. September 2024 wurden insgesamt 1.706 HAE-Attacken mit Sebetralstat behandelt. Davon traten 828 Attacken bei den *rollover* Patienten und 878 Attacken bei den neuen Patienten auf. Der Großteil der Attacken (76 %) wurde mit einer Dosis Sebetralstat behandelt. Bei 3 Attacken (0,2 %) wurden 3 Dosen verwendet (Tabelle 4-21).

Behandlung

Jede HAE-Attacke wurde mit 600 mg Sebetralstat (2 Tabletten à 300 mg) behandelt. Bei Bedarf konnte eine zweite Dosis nach mindestens 3 h eingenommen werden. Es durften maximal 2 Dosen innerhalb von 24 h eingenommen werden. Die in KONFIDENT-S verwendete Dosierung von Sebetralstat ist höher als die zugelassene Dosis von 300 mg. Aus Sicht von KalVista ist diese dennoch dazu geeignet, die Langzeitsicherheit von Sebetralstat zu bestätigen, da das Nebenwirkungsprofil (und auch Wirksamkeitsprofil) beider Dosierungen in der Studie KONFIDENT vergleichbar war. Dementsprechend werden für die Studie KONFIDENT-S Ergebnisse zur Mortalität, Sicherheit und den in beiden Studien erhobenen Wirksamkeitseuropunkten dargestellt.

Konventionelle Akuttherapien

Falls die Symptome vom Patienten als so schwer eingeschätzt werden, dass die initiale Behandlung mit der Studienmedikation nicht als ausreichend angesehen wurde, konnten konventionelle Akuttherapien nach Anwendung von Sebetralstat verwendet werden. Bei Auftreten von laryngealen Attacken konnte jederzeit nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation eine konventionelle Akuttherapie verwendet werden, wenn sich die

Symptome der Attacke verschlimmern oder vom Patienten als schwer genug für eine sofortige Behandlung erachtet werden.

Attacken, welche nicht mit Sebetralstat behandelt wurden, konnten gemäß des normalen Behandlungsplans des Patienten mit konventionellen Akuttherapien behandelt werden.

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 4-23: 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			
KONFIDENT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie KONFIDENT handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierung wurde über ein *Randomization and Trial Supply Management System* (RTSM) in einem Verhältnis von 1:1:1:1:1:1 mittels permutierte Block-Randomisierung durchgeführt. Die Patienten sowie behandelnde Personen waren verblindet. Ebenso lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Daher wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential der unterstützend dargestellten Studie KONFIDENT-S ist bereits auf Studienebene aufgrund ihres unkontrollierten, offenen Studiendesigns als hoch einzustufen, somit erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene.

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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktdimension	Bezeichnung des Endpunkts	KONFIDENT	KONFIDENT-S
Mortalität	UE mit Todesfolge	ja	ja
Morbidität	PGI-C	ja	ja
	PGI-S	ja	ja
	GA-NRS	ja	nein
	Composite VAS	ja	nein
Sicherheit	UE	ja	ja
	OT-UE	ja	ja
	SUE	ja	ja
	Therapieabbruch aufgrund von UE	ja	ja
	UE und SUE nach SOC und PT	ja	ja

GA-NRS: *General Anxiety - Numeric Rating Scale*; OT-UE: *On-Treatment unerwünschtes Ereignis*; PGI-C: *Patient Global Impression of Change*; PGI-S: *Patient Global Impression of Severity*; PT: *Preferred Term* (nach MedDRA); SOC: *System-Organ-Class*; SUE: *Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis*; UE: *Unerwünschtes Ereignis*; VAS: *Composite Visual Analogue Scale*

Alle patientenrelevanten Endpunkte aus der Studie KONFIDENT werden im Folgenden dargestellt. Darüber hinaus werden die entsprechenden Endpunkte aus der offenen Extensionsstudie KONFIDENT-S ergänzend dargestellt, um die Langzeitsicherheit und Wirksamkeit zu bestätigen und die Versorgungsrealität besser abzubilden.

4.3.1.3.1 Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte – 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 – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung der Mortalität

Studie	Operationalisierung
KONFIDENT	Der Endpunkt Mortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie auftraten, wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben (Anzahl an Todesfällen).
KONFIDENT-S	Siehe KONFIDENT.

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie KONFIDENT handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren. Da Sebetralstat für die Behandlung von akuten HAE-Attacken, welche unvorhersehbar auftreten können, zugelassen ist, wurden für die Auswertungen der Endpunkte nur die behandelten Attacken einbezogen bzw. die Patienten betrachtet, bei denen eine Attacke mit der Studienmedikation behandelt werden musste. Da alle behandelten Attacken in die Auswertung einfließen, unabhängig davon, ob bei dem einzelnen Patienten die drei angedachten Attacken aufgetreten sind, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Für die Studie KONFIDENT wird für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

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.

Die Mortalität wurde als Teil der unerwünschten Ereignisse erhoben. Es traten keine Todesfälle in den Studien KONFIDENT und KONFIDENT-S auf.

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.

Nicht zutreffend, es liegt nur eine RCT vor.

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 Patient Global Impression of Change (PGI-C) – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des PGI-C

Studie	Operationalisierung
KONFIDENT	<p>Der PGI-C wurde in der Studie KONFIDENT patientenberichtet in elektronischer Form nach erster Administration des Prüfpräparats ausgefüllt. Das Ausfüllen des Fragebogens wurde über 48 h zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Der PGI-C erfasst die Veränderung der Attacke im Vergleich zum Anfang der Attacke und gibt einen Eindruck, wie schnell eine patientenrelevante Symptomverbesserung und Kontrolle der Attacke nach Administration des Prüfpräparats auftritt. Die Antwort erfolgt auf einer 7 Punkte-Skala („viel besser“ bis „viel schlechter“). Der Beginn der Symptomverbesserung definiert als „ein wenig besser“ oder „besser“ wurde dann erreicht, wenn diese Werte an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten, ohne fehlende Werte, erreicht wurde.</p> <p>Alle Auswertungen für diesen Endpunkt beruhen auf der FAS-Population.</p> <p>Da eine Verbesserung der Symptome betrachtet wird und somit das Eintreten eines Ereignisses als positiv eingestuft wird, entspricht ein $RR > 1$ einem Vorteil von Sebetralstat.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PGI-C-Score über die Zeit Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ innerhalb von 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ innerhalb von 2 h, 4h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ innerhalb von 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach der ersten Administration Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome definiert als „ein wenig schlechter“ oder niedriger, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien innerhalb von 12 h oder 24 h
	Siehe KONFIDENT.
KONFIDENT-S	<p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ innerhalb von 12 h nach der ersten Administration
FAS: Full Analysis Set; PGI-C: Patient Global Impression of Change	

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGI-C in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie KONFIDENT handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren. Da Sebetralstat für die Behandlung von akuten HAE-Attacken, welche unvorhersehbar auftreten können, zugelassen ist, wurden für die Auswertungen der Endpunkte nur die behandelten Attacken einbezogen bzw. die Patienten betrachtet, bei denen eine Attacke mit der Studienmedikation behandelt werden musste. Da alle behandelten Attacken in die Auswertung einfließen, unabhängig davon, ob bei dem einzelnen Patienten die drei angedachten Attacken aufgetreten sind, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Für die Studie KONFIDENT wird für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

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

4.3.1.3.1.2.1 PGI-C-Score über die Zeit

Tabelle 4-29: Veränderung des PGI-C-Score über die Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Behandlungseffekt	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Score nach 1 h	73	-0,49 (0,974)	65	-0,11 (0,793)	-0,29 [-0,64; 0,06] 0,1017	N.A.
Score nach 2 h	69	-0,88 (1,323)	62	-0,13 (1,235)	-0,73 [-1,09; -0,37] < 0,0001	0,46 [0,21; 0,71]

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Behandlungseffekt	
	n	MW (SD)	n	MW (SD)	MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Score nach 4 h	64	-1,47 (1,272)	58	-0,41 (1,590)	-1,02 [-1,39; -0,64] < 0,0001	0,66 [0,38; 0,94]
Score nach 6 h	53	-1,51 (1,325)	45	-0,53 (1,817)	-1,06 [-1,48; -0,64] < 0,0001	0,69 [0,38; 1,00]
Score nach 8 h	41	-1,61 (1,243)	34	-0,71 (1,931)	-0,85 [-1,33; -0,38] 0,0005	0,54 [0,21; 0,87]
Score nach 10 h	38	-1,92 (1,171)	27	-1,15 (1,748)	-0,77 [-1,29; -0,25] 0,0038	0,48 [0,13; 0,84]
Score nach 12 h	31	-2,03 (1,080)	22	-0,82 (2,108)	-1,33 [-1,91; -0,75] < 0,0001	0,89 [0,43; 1,34]
Score nach 24 h	43	-2,28 (1,031)	35	-2,00 (1,515)	-0,53 [-1,00; -0,06] 0,0270	0,33 [0,02; 0,63]
Score nach 48 h	36	-2,47 (1,028)	32	-2,44 (1,343)	-0,06 [-0,56; 0,44] 0,8017	N.A.
<p>a: Angegeben ist die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung basiert auf einem MMRM unter Einbezug der Sequenz, Periode, Behandlung, Visite und Behandlung*Visite als fixe Effekte sowie Patient als zufälliger Effekt. Eine Kovarianz-Matrix wurde für den Einbezug der Variabilität innerhalb eines Patienten angewandt. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade wurde die Kenward-Roger Methode angewandt.</p> <p>b: Das Hedges' g wurde nur berechnet, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ und basiert auf dem Regressionskoeffizienten des MMRM.</p> <p>Der PGI-C erhebt die Einschätzung der Patienten zur Veränderung der Schwere der Attacke im Vergleich zum Beginn der Attacke, deshalb wird der PGI-C zu Baseline nicht erhoben.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; N.A.: Nicht berechnet; MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung</p>						

Nach Auslösen einer HAE-Attacke durch einen bekannten oder unbekannten Auslöser nimmt die Schwellung und somit die Schwere der Attacke immer weiter zu, bis diese ihren Höhepunkt erreicht hat. Danach nimmt die Schwellung wieder ab, bis sich die Attacke vollständig aufgelöst hat. Akuttherapien verhindern hier das Entwickeln bzw. Weiterentwickeln der Schwellung im Attackenverlauf. Besonders eine frühe Verwendung der Akuttherapie kann dazu führen, dass die Attacke nicht den Schweregrad erreicht, den sie ohne Behandlung und bei späterer Behandlung erreicht hätte. So wird die Attacke schneller unter Kontrolle gebracht. Die bei einer HAE-Attacke entstehende Schwellung wird vom Körper selbst abgebaut. Wie schon in Modul 3 und Abschnitt 4.4 beschrieben ist eine schnelle Verbesserung der Attacke von besonderer Relevanz und daher die Betrachtung vor allem der frühen Beobachtungszeitpunkte von

Interesse. Daher ist es besonders wichtig, den Verlauf der Attacke auch kurz nach Einnahme der Studienmedikation zu betrachten.

Die Auswertung für die Veränderung des PGI-C über die Zeit ergibt für die Zeitpunkte beginnend bei 2 h bis zu 24 h einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sebetralstat gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-29). Darüber hinaus besteht zum Zeitpunkt von 2 h bis einschließlich 8 h sowie nach 12 h ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied, da das Konfidenzintervall des Hedges' g das Intervall $[-0,2; 0,2]$ nicht miteinschließt.

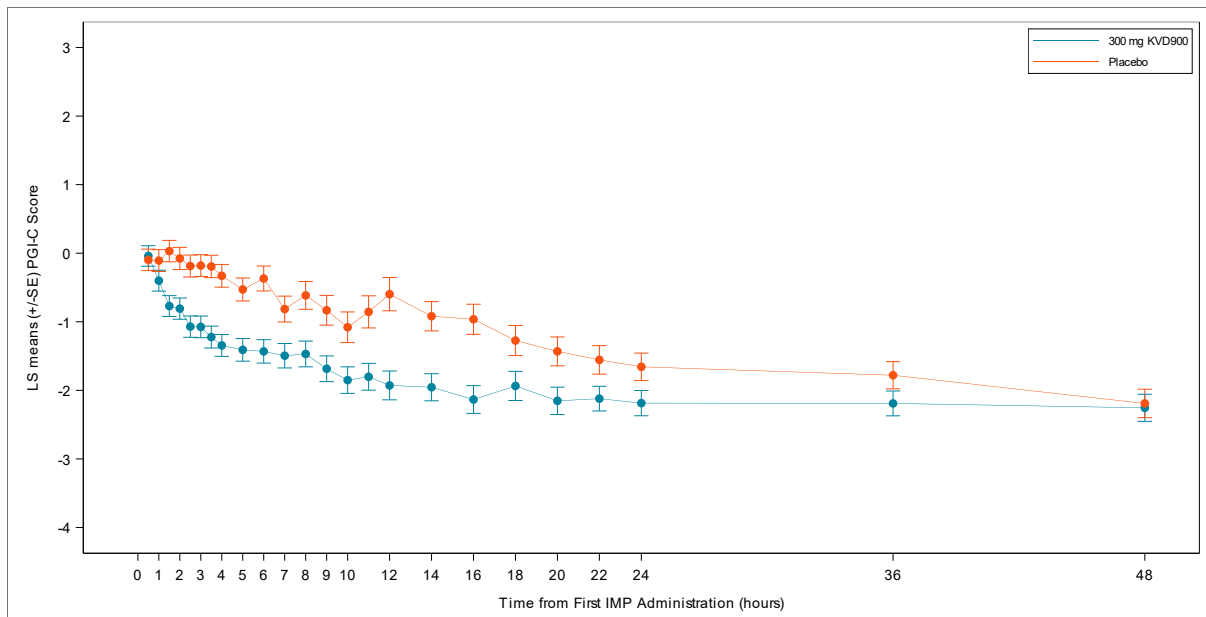


Abbildung 4-2: Zeitlicher Verlauf des PGI-C Score über 48 h.

4.3.1.3.1.2.2 Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 2 h	42/75 (56,0)	21/69 (30,4)	25,57 [9,31; 40,89]	1,84 [1,19; 2,99]	2,91 [1,39; 6,14]	0,0021
Innerhalb von 4 h	58/78 (74,4)	33/73 (45,2)	29,15 [13,27; 43,86]	1,64 [1,23; 2,33]	3,52 [1,68; 7,42]	0,0003
Innerhalb von 6 h	59/79 (74,7)	34/73 (46,6)	28,11 [12,35; 42,89]	1,60 [1,20; 2,24]	3,38 [1,62; 7,13]	0,0004
Innerhalb von 8 h	60/79 (75,9)	40/73 (54,8)	21,15 [5,28; 36,36]	1,39 [1,06; 1,85]	2,61 [1,24; 5,54]	0,0062
Innerhalb von 10 h	63/79 (79,7)	41/73 (56,2)	23,58 [7,70; 38,63]	1,42 [1,10; 1,89]	3,07 [1,42; 6,76]	0,0018
Innerhalb von 12 h	66/79 (83,5)	41/74 (55,4)	28,14 [12,33; 42,86]	1,51 [1,19; 1,95]	4,09 [1,83; 9,42]	0,0002
Innerhalb von 24 h	69/80 (86,3)	48/75 (64,0)	22,25 [6,35; 37,18]	1,35 [1,09; 1,69]	3,53 [1,51; 8,61]	0,0013
Innerhalb von 48 h	69/80 (86,3)	50/75 (66,7)	19,58 [3,66; 34,59]	1,29 [1,06; 1,59]	3,14 [1,33; 7,70]	0,0040
<p>a: Da eine Verbesserung der Symptome betrachtet wird und somit das Eintreten eines Ereignisses als positiv eingestuft wird, entspricht ein RR > 1 einem Vorteil von Sebetralstat. Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Der Beginn der Symptomverbesserung definiert als „ein wenig besser“ wurde dann erreicht, wenn diese Werte an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten, ohne fehlende Werte, erreicht wurde. Attacken ohne mindestens 2 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe der Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden aus der logistischen Regression abgeleitet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

Innerhalb von zwei Stunden erreichen 56 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Symptomverbesserung gemessen mittels PGI-C definiert als „ein wenig besser“ gegenüber von 30 % der mit Placebo behandelten Attacken. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat. Dieser Unterschied zeigt sich zu allen erhobenen Zeitpunkten, auch 48 h nach Einnahme der Studienmedikation (Tabelle 4-30). Hier lag der Anteil bei 86,3 % nach Behandlung mit Sebetralstat gegenüber von 66,7 % nach Behandlung mit Placebo. Insbesondere zu den frühen Zeitpunkten (2 h bis 6 h) zeigt sich ein beträchtlicher Vorteil von Sebetralstat gegenüber Placebo.

4.3.1.3.1.2.3 Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR ^a [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 2 h	19/79 (24,1)	5/77 (6,5)	17,56 [1,60; 32,38]	3,70 [1,44; 14,62]	4,56 [1,51; 16,42]	0,0025
Innerhalb von 4 h	35/81 (43,2)	16/79 (20,3)	22,96 [7,70; 37,72]	2,13 [1,26; 3,83]	3,00 [1,41; 6,49]	0,0019
Innerhalb von 6 h	38/81 (46,9)	17/79 (21,5)	25,39 [10,25; 40,08]	2,18 [1,31; 3,81]	3,22 [1,53; 6,88]	0,0007
Innerhalb von 8 h	44/81 (54,3)	19/79 (24,1)	30,27 [15,34; 44,75]	2,26 [1,44; 3,76]	3,76 [1,82; 7,85]	0,0001
Innerhalb von 10 h	48/81 (59,3)	21/80 (26,3)	33,01 [17,91; 47,38]	2,26 [1,49; 3,59]	4,09 [2,00; 8,43]	< 0,0001
Innerhalb von 12 h	53/83 (63,9)	21/80 (26,3)	37,61 [22,71; 51,41]	2,43 [1,63; 3,94]	4,96 [2,42; 10,27]	< 0,0001
Innerhalb von 24 h	60/83 (72,3)	34/80 (42,5)	29,79 [14,35; 43,87]	1,70 [1,27; 2,41]	3,53 [1,75; 7,17]	0,0001
Innerhalb von 48 h	61/83 (73,5)	39/80 (48,8)	24,74 [9,25; 38,99]	1,51 [1,13; 2,01]	2,91 [1,44; 5,94]	0,0012
<p>a: Da eine Verbesserung der Symptome betrachtet wird und somit das Eintreten eines Ereignisses als positiv eingestuft wird, entspricht ein $RR > 1$ einem Vorteil von Sebetralstat. Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Der Beginn der Symptomverbesserung definiert als „besser“ wurde dann erreicht, wenn diese Werte an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten, ohne fehlende Werte, erreicht wurde. Attacken ohne mindestens 2 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden aus der logistischen Regression abgeleitet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

Innerhalb von zwei Stunden wird bei 24 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Symptomverbesserung gemessen mittels PGI-C definiert als „besser“ erreicht, gegenüber von 6,5 % der Attacken, die mit Placebo behandelt wurden. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat. Dieser Unterschied zeigt sich an allen erhobenen Zeitpunkten, auch 48 h nach Einnahme der Studienmedikation. Hier lag der Anteil an Patienten bei 73,5 % bei Behandlung mit Sebetralstat gegenüber von 48,8% nach Behandlung mit Placebo (Tabelle 4-30). Schon nach 2 h, aber auch zu späteren Zeitpunkten (8 h bis 12 h) zeigt sich ein erheblicher Vorteil von Sebetralstat gegenüber Placebo. Auch bei den verbliebenden Zeitpunkten liegt ein beträchtlicher Vorteil für Sebetralstat vor.

4.3.1.3.1.2.4 Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C

Tabelle 4-32: Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	n ^a (%)	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 1 h	11 (12,6) / 76 (87,4)	NE [NE; NE]	6 (7,1) / 78 (92,9)	NE [NE; NE]	1,59 [0,58; 4,35] 0,3575
Innerhalb von 2 h	42 (48,3) / 45 (51,7)	1,35 [1,03; NE]	21 (25,0) / 63 (75,0)	NE [NE; NE]	2,32 [1,35; 3,97] 0,0023
Innerhalb von 4 h	58 (66,7) / 29 (33,3)	1,53 [1,28; 1,85]	33 (39,3) / 51 (60,7)	NE [2,33; NE]	2,33 [1,50; 3,63] 0,0002
Innerhalb von 6 h	59 (67,8) / 28 (32,2)	1,61 [1,28; 2,27]	34 (40,5) / 50 (59,5)	NE [2,33; NE]	2,27 [1,47; 3,51] 0,0002
Innerhalb von 8 h	60 (69,0) / 27 (31,0)	1,61 [1,28; 2,27]	40 (47,6) / 44 (52,4)	6,23 [2,33; NE]	2,00 [1,33; 3,00] 0,0009
Innerhalb von 10 h	63 (72,4) / 24 (27,6)	1,61 [1,28; 2,27]	41 (48,8) / 43 (51,2)	6,23 [2,33; NE]	2,10 [1,40; 3,15] 0,0003
Innerhalb von 12 h	66 (75,9) / 21 (24,1)	1,61 [1,28; 2,27]	41 (48,8) / 43 (51,2)	6,72 [2,33; NE]	2,25 [1,51; 3,34] < 0,0001
Innerhalb von 24 h	69 (79,3) / 18 (20,7)	1,70 [1,28; 2,27]	48 (57,1) / 36 (42,9)	7,27 [2,59; 22,78]	2,09 [1,42; 3,09] 0,0003
<p>a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Ereignis erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.</p> <p>b: Das <i>Hazard Ratio</i> und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.</p> <p>c: Log-Rank p-Wert</p> <p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis</p>					

Innerhalb von 24 h wird bei 79,3 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Symptomverbesserung gemessen mittels PGI-C definiert als „ein wenig besser“ erreicht, gegenüber von 57,1 % der Attacken, die mit Placebo behandelt wurden. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der Symptomverbesserung liegt bei Behandlung mit Sebetralstat bei 1,70 h gegenüber 7,27 h bei Placebo. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied

zugunsten der Therapie mit Sebetralstat (Tabelle 4-32). Dieser Unterschied zeigt sich an allen Zeitpunkten ab 2 h. Es zeigt sich ein erheblicher Vorteil zugunsten von Sebetralstat.

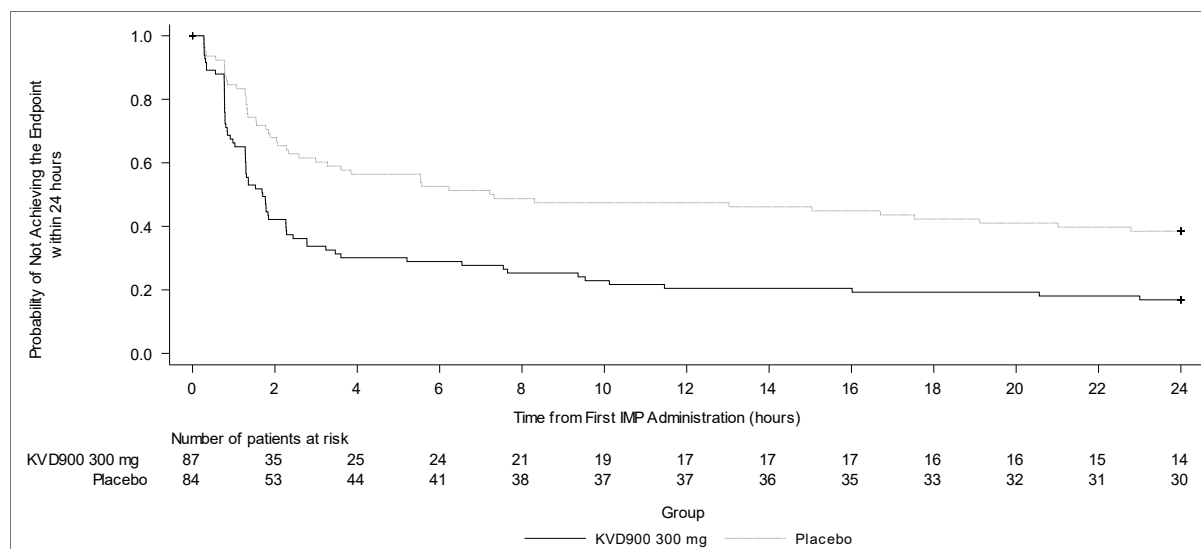


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C innerhalb von 24 h.

Tabelle 4-33: Unterstützende Langzeitdaten der Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C innerhalb von 12 h (KONFIDENT-S)

Zeit	Sebetralstat (N = 1705)	
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]
Innerhalb von 12 h	1140 (66,9) / 565 (33,1)	2,20 [1,93; 2,52]
a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Ereignis erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert. KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis		

Auch in der OLE KONFIDENT-S zeigt sich mit einer medianen Zeit von 2,20 h bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C innerhalb von 12 h eine schnelle Verbesserung der Symptome.

4.3.1.3.1.2.5 Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C

Tabelle 4-34: Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 12 h	53 (60,9) / 34 (39,1)	5,73 [2,81; 9,54]	21 (25,0) / 63 (75,0)	NE [NE; NE]	3,14 [1,89; 5,21] < 0,0001
Innerhalb von 24 h	60 (69,0) / 27 (31,0)	6,09 [2,82; 9,54]	34 (40,5) / 50 (59,5)	NE [17,88; NE]	2,63 [1,70; 4,08] < 0,0001
<p>a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.</p> <p>b: Das <i>Hazard Ratio</i> und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.</p> <p>c: Log-Rank p-Wert</p> <p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis</p>					

Innerhalb von zwölf Stunden erreichen 61 % der mit Sebetralstat behandelten Patienten eine Symptomverbesserung gemessen mittels PGI-C definiert als „besser“ gegenüber von 25 % der Patienten, die Placebo eingenommen haben. Für Sebetralstat beträgt die mediane Ereigniszeit 5,73 h, für Placebo wurde der Median nicht erreicht. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat (Tabelle 4-34). Der erhebliche Behandlungsunterschied zeigt sich sowohl nach 12h als auch nach 24 h.

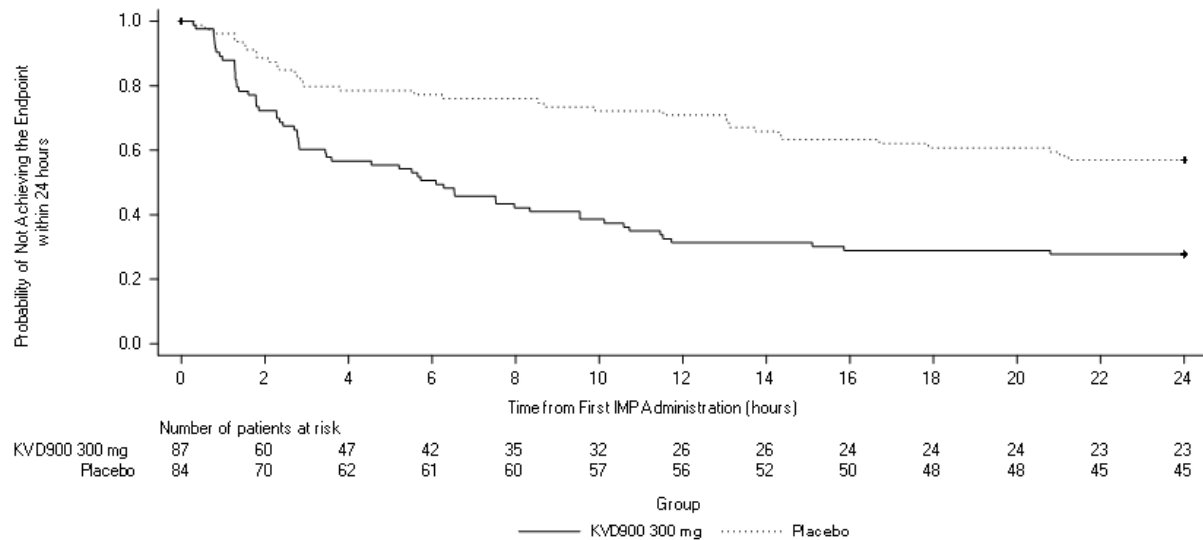


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als "besser" im PGI-C.

4.3.1.3.1.2.6 Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome definiert als mindestens „ein wenig schlechter“ im PGI-C oder Verwendung konventioneller Akuttherapien

Tabelle 4-35: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome definiert als mindestens „ein wenig schlechter“ im PGI-C, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 12 h	21 (24,1) / 66 (75,9)	NE [NE, NE]	37 (44,0) / 47 (56,0)	NE [5,42, NE]	0,39 [0,22; 0,68] 0,0023
Innerhalb von 24 h	27 (31,0) / 60 (69,0)	NE [NE, NE]	40 (47,6) / 44 (52,4)	22,43 [5,82, NE]	0,46 [0,27; 0,77] 0,0077

a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken.

Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.

b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.

c: Log-Rank p-Wert

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis

Innerhalb von 12 h kam es bei 24 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken zu einem ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome definiert als mindestens „ein wenig schlechter“ im PGI-C, oder zur Verwendung konventioneller Akuttherapien, gegenüber von 44 % der mit Placebo behandelten Attacken. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter erheblicher Behandlungsunterschied zugunsten von Sebetralstat (Tabelle 4-35). Auch nach 24 h liegt ein beträchtlicher Vorteil vor.

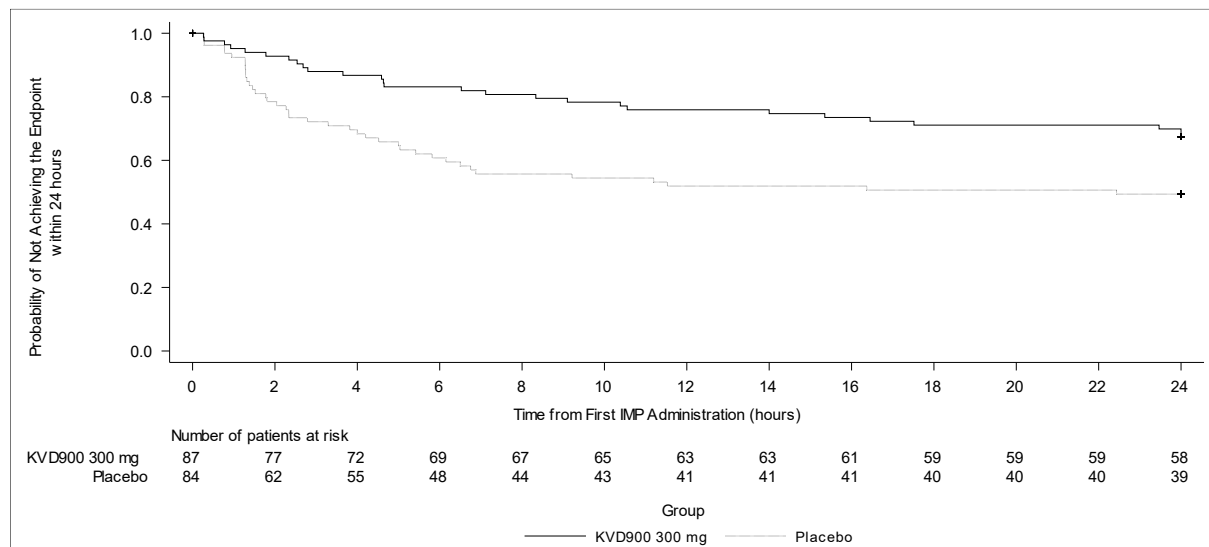


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome definiert als mindestens „ein wenig schlechter“ im PGI-C, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien.

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.

Nicht zutreffend, es liegt nur eine RCT vor.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie KONFIDENT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3 Patient Global Impression of Severity (PGI-S) – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des PGI-S

Studie	Operationalisierung
KONFIDENT	<p>Der PGI-S wurde in der Studie KONFIDENT patientenberichtet in elektronischer Form nach erster Administration des Prüfpräparats ausgefüllt. Das Ausfüllen des Fragebogens wurde über 48 h zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Der Fragebogen besteht aus einer Frage zur Selbsteinschätzung der Schwere der Attacke („Wie hoch ist die Schwere der HAE-Attacke im Augenblick?“). Die Antwort erfolgt auf einer 5 Punkte-Skala („keine“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“). Der Beginn der Verringerung der Attacken Schwere wurde dann erreicht, wenn dies an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten, ohne fehlende Werte, erreicht wurde.</p> <p>Alle Auswertungen für diesen Endpunkt beruhen auf der FAS-Population.</p> <p>Da eine Verringerung der Attacken-Schwere betrachtet wird und somit das Eintreten eines Ereignisses als positiv eingestuft wird, entspricht ein $RR > 1$ einem Vorteil von Sebetralstat.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PGI-S-Score über die Zeit Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“ innerhalb von 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr innerhalb von 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr zu Baseline innerhalb von 12 h, 24 h oder 48 h nach der ersten Administration Zeit bis zum ersten Auftreten einer Steigerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien innerhalb von 12 h oder 24 h Zeit bis zur Auflösung der Attacke definiert als „keine“ innerhalb von 12 h und 24 h nach der ersten Administration
KONFIDENT-S	<p>Siehe KONFIDENT.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere zu Baseline innerhalb von 12 h nach der ersten Administration Zeit bis zur Auflösung der Attacke definiert als „keine“ innerhalb von 24 h nach der ersten Administration
HAE: Hereditäres Angioödem; FAS: Full Analysis Set; PGI-S: Patient Global Impression of Severity	

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den PGI-S in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie KONFIDENT handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren. Da Sebetralstat für die Behandlung von akuten HAE-Attacken, welche unvorhersehbar auftreten können, zugelassen ist, wurden für die Auswertungen der Endpunkte nur die behandelten Attacken einbezogen bzw. die Patienten betrachtet, bei denen eine Attacke mit der Studienmedikation behandelt werden musste. Da alle behandelten Attacken in die Auswertung einfließen, unabhängig davon, ob bei dem einzelnen Patienten die drei angedachten Attacken aufgetreten sind, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Für die Studie KONFIDENT wird für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

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

4.3.1.3.1 PGI-S-Score über die Zeit

Tabelle 4-38: PGI-S-Score über Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)			Placebo (N = 84)			Behandlungseffekt	
	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Baseline	85	1,76 (0,781)	/	83	1,73 (0,828)	/	/	/
Score nach 1 h	73	1,64 (0,823)	-0,07 (0,090)	65	1,74 (0,906)	-0,05 (0,094)	-0,02 [-0,23; 0,19] 0,8468	N.A.
Score nach 2 h	69	1,55 (0,777)	-0,20 (0,092)	62	1,74 (0,904)	0,04 (0,096)	-0,25 [-0,46; -0,03] 0,0236	0,23 [0,02; 0,43]
Score nach 4 h	64	1,25 (0,836)	-0,46 (0,094)	58	1,78 (1,109)	0,06 (0,098)	-0,52 [-0,74; -0,30] < 0,0001	0,49 [0,26; 0,72]
Score nach 6 h	53	1,02 (0,720)	-0,73 (0,101)	45	1,58 (1,033)	-0,05 (0,108)	-0,68 [-0,93; -0,43] < 0,0001	0,65 [0,37; 0,93]
Score nach 8 h	41	0,98 (0,724)	-0,73 (0,111)	34	1,26 (0,963)	-0,31 (0,120)	-0,42 [-0,70; -0,13] 0,0039	0,38 [0,10; 0,66]
Score nach 10 h	38	0,89 (0,727)	-0,86 (0,114)	27	1,30 (0,953)	-0,32 (0,132)	-0,54 [-0,85; -0,23] 0,0006	0,50 [0,18; 0,82]
Score nach 12 h	31	0,84 (0,779)	-1,02 (0,124)	22	1,32 (1,129)	-0,17 (0,144)	-0,84 [-1,18; -0,50] < 0,0001	0,82 [0,42; 1,22]

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

Zeit	Sebetralstat (N = 87)			Placebo (N = 84)			Behandlungseffekt	
	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Score nach 24 h	43	0,63 (0,757)	-1,11 (0,109)	35	0,71 (0,710)	-0,90 (0,119)	-0,22 [-0,49; 0,06] 0,1233	N.A.
Score nach 48 h	36	0,36 (0,593)	-1,38 (0,117)	32	0,50 (0,762)	-1,11 (0,123)	-0,28 [-0,57; 0,02] 0,0667	N.A.
<p>a: Angegeben ist der <i>Least Square</i> (LS) <i>Mean</i> (Änderung zur Baseline) bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung basiert auf einem MMRM unter Einbezug der Sequenz, Periode, Behandlung, Visite und Behandlung*Visite als fixe Effekte sowie Patient als zufälliger Effekt und Baseline-PGI-S als Kovariate. Eine Kovarianz-Matrix wurde für den Einbezug der Variabilität innerhalb eines Patienten angewandt. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade wurde die Kenward-Roger Methode angewandt.</p> <p>b: Das Hedges' g wurde nur berechnet, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ und basiert auf dem Regressionskoeffizienten des MMRM.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; N.A.: Nicht berechnet; MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung</p>								

Die Auswertung für die Veränderung des PGI-S über die Zeit ergibt für die Zeitpunkte beginnend von 2 h bis zu 12 h einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sebetralstat gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-38). Darüber hinaus besteht zum Zeitpunkt von 4 h, 6 h und 12 h ein klinisch relevanter Behandlungsunterschied, da das Konfidenzintervall des Hedges' g das Intervall $[-0,2; 0,2]$ nicht miteinschließt. Auch nach 24 h und 48 h besteht noch ein numerischer Vorteil von Sebetralstat gegenüber Placebo.

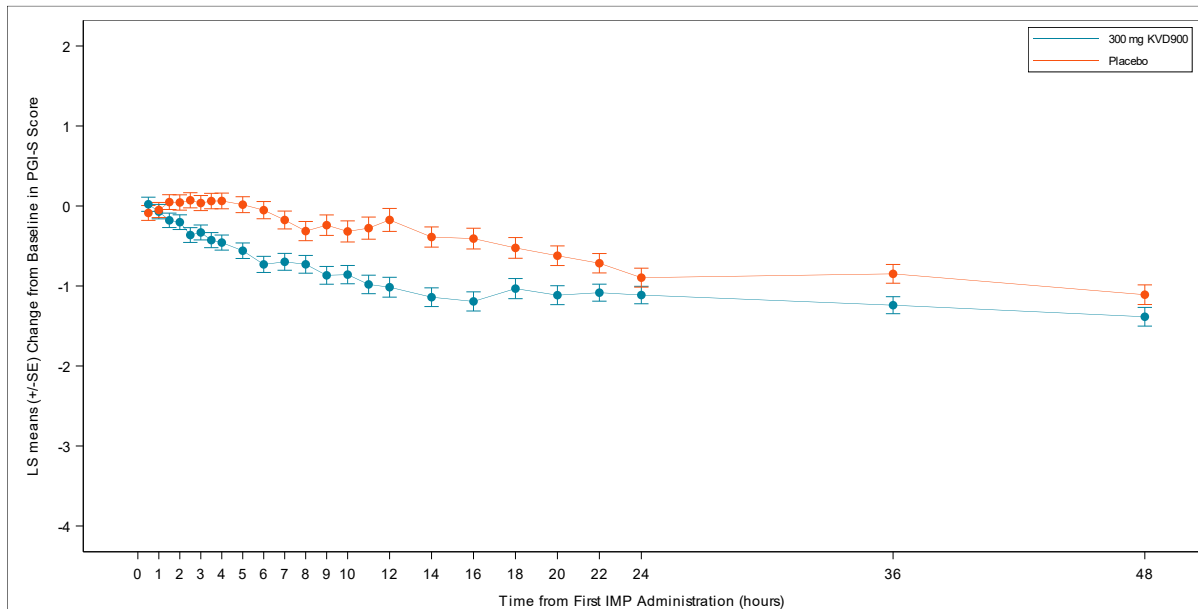


Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf des PGI-S Score über 48 h.

4.3.1.3.1.3.2 Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“ im PGI-S

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“ im PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 4 h	13/81 (16,0)	6/79 (7,6)	8,67 [-1,13; 18,47]	2,13 [0,86; 5,29]	2,41 [0,86; 6,81]	0,0898
Innerhalb von 8 h	20/81 (24,7)	12/79 (15,2)	9,67 [-2,56; 21,90]	1,62 [0,85; 3,08]	1,85 [0,83; 4,14]	0,1284
Innerhalb von 12 h	28/83 (33,7)	14/80 (17,5)	16,50 [3,54; 29,46]	1,96 [1,12; 3,41]	2,50 [1,18; 5,28]	0,0152
Innerhalb von 24 h	37/83 (44,6)	23/80 (28,8)	15,94 [1,36; 30,51]	1,56 [1,02; 2,37]	2,01 [1,05; 3,85]	0,0363
Innerhalb von 48 h	41/83 (49,4)	34/80 (42,5)	6,82 [-8,56; 22,20]	1,13 [0,80; 1,58]	1,31 [0,70; 2,45]	0,3859
<p>a: Da eine Verbesserung der Symptome betrachtet wird und somit das Eintreten eines Ereignisses als positiv eingestuft wird, entspricht ein $RR > 1$ einem Vorteil von Sebetralstat. Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Attacken ohne mindestens 1 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum. Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden aus der logistischen Regression abgeleitet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

Innerhalb von 12 h erreichen 33,7 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine vollständige Auflösung der Attacke gemessen mittels PGI-S definiert als „keine“ gegenüber von 17,5 % der mit Placebo behandelten Attacken. Es besteht ein statistisch signifikanter beträchtlicher Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat. Auch 24 h nach Einnahme der Studienmedikation zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sebetralstat (Tabelle 4-39). Hier lag der Anteil bei 44,6 % nach Behandlung mit Sebetralstat gegenüber von 28,8 % nach Behandlung mit Placebo. Darüber hinaus besteht nach 48 h ein numerischer Vorteil zugunsten von Sebetralstat.

4.3.1.3.1.3.3 Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr im PGI-S

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr im PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 4 h	31/79 (39,2)	16/74 (21,6)	16,50 [3,26; 29,74]	1,77 [1,11; 2,82]	2,57 [1,17; 5,62]	0,0168
Innerhalb von 8 h	38/80 (47,5)	21/74 (28,4)	17,90 [3,92; 31,88]	1,56 [1,07; 2,28]	2,48 [1,19; 5,13]	0,0143
Innerhalb von 12 h	44/80 (55,0)	26/75 (34,7)	18,69 [4,50; 32,89]	1,49 [1,08; 2,07]	2,49 [1,22; 5,08]	0,0116
Innerhalb von 24 h	53/81 (65,4)	36/76 (47,4)	16,44 [2,45; 30,43]	1,25 [0,99; 1,58]	2,27 [1,11; 4,64]	0,0236
Innerhalb von 48 h	54/81 (66,7)	38/76 (50,0)	14,97 [1,10; 28,84]	1,22 [0,98; 1,53]	2,14 [1,04; 4,40]	0,0372
<p>a: Da eine Verbesserung der Symptome betrachtet wird und somit das Eintreten eines Ereignisses als positiv eingestuft wird, entspricht ein $RR > 1$ einem Vorteil von Sebetralstat. Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Der Beginn der Verringerung der Attacken-Schwere wurde dann erreicht, wenn dies an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten, ohne fehlende Werte, erreicht wurde. Attacken ohne mindestens 1 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden aus der logistischen Regression abgeleitet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

Innerhalb von 4 h erreichen 39,2 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine erste Verringerung der Attacken-Schwere um einen Punkt gemessen mittels PGI-S gegenüber von 21,6 % der mit Placebo behandelten Attacken. Es besteht ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter beträchtlicher Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat. Auch nach 8 h und 12 h zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil nach Verwendung von Sebetralstat (Tabelle 4-40). Darüber hinaus zeigt sich weiterhin ein Vorteil nach 24 h und 48 h. Hier lag der Anteil bei 66,7 % nach Behandlung mit Sebetralstat gegenüber von 50 % nach Behandlung mit Placebo. Die leichte Diskrepanz zwischen p-Wert und RR an diesen Zeitpunkten hängt beruht auf den unterschiedlichen Methoden, mit denen diese berechnet wurden. Alles in allem zeigt sich ein Vorteil von Sebetralstat gegenüber Placebo.

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.

Nicht zutreffend, es liegt nur eine RCT vor.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie KONFIDENT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.3.4 Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr im PGI-S

Tabelle 4-41: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr im PGI-S aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 12 h	44 (50,6) / 43 (49,4)	9,27 [4,08; NE]	26 (31,0) / 58 (69,0)	NE [NE; NE]	2,17 [1,31; 3,60] 0,0045
Innerhalb von 24 h	53 (60,9) / 34 (39,1)	9,36 [4,76; 16,91]	36 (42,9) / 48 (57,1)	NE [15,03; NE]	2,06 [1,31; 3,25] 0,0046
Innerhalb von 48 h	54 (62,1) / 33 (37,9)	9,36 [4,76; 16,91]	38 (45,2) / 46 (54,8)	NE [15,03; NE]	2,00 [1,28; 3,12] 0,0058
<p>a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.</p> <p>b: Das <i>Hazard Ratio</i> und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung und der Baseline PGI-S Kategorie als fixen Effekten sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.</p> <p>c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline PGI-S-Kategorie (keine oder mild; moderat; schwer und sehr schwer)</p> <p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis</p>					

Innerhalb von 12 h erreichen 50,6 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine erste Verringerung der Attacken-Schwere gemessen mittels PGI-S gegenüber von 31,0 % der mit Placebo behandelten Attacken. Es besteht ein beträchtlicher statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat (Tabelle 4-41). Dieser beträchtliche Unterschied zeigt sich auch nach 24 h und 48 h.

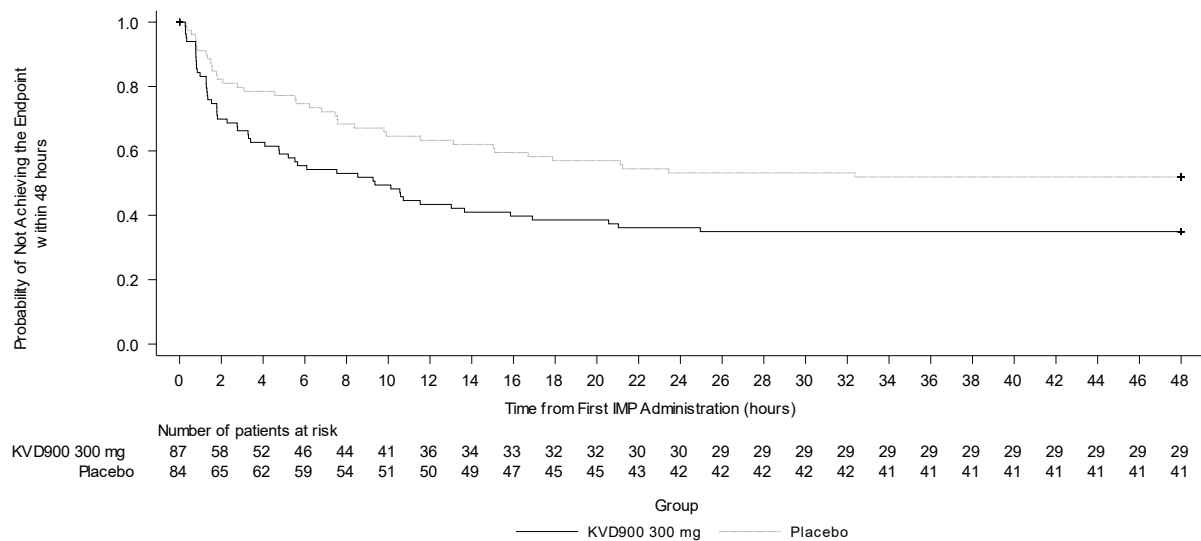


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr im PGI-S über 48 h.

Tabelle 4-42: Unterstützende Langzeitdaten der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr im PGI-S innerhalb von 12 h (KONFIDENT-S)

Zeit	Sebetralstat (N = 1706)	
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]
Innerhalb von 12 h	790 (46,3) / 916 (53,7)	8,28 [7,02; NE]
a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Ereignis erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert. KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis		

In der OLE KONFIDENT-S zeigt sich mit einer medianen Zeit von 8,28 h bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere im PGI-S innerhalb von 12 h eine noch schnellere Verringerung der Attacken-Schwere als in der Studie KONFIDENT.

4.3.1.3.1.3.5 Zeit bis zum ersten Auftreten einer Steigerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt im PGI-S, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien

Tabelle 4-43: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Steigerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt im PGI-S, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 12 h	21 (24,1) / 66 (75,9)	NE [NE; NE]	36 (42,9) / 48 (57,1)	NE [5,82; NE]	0,42 [0,24; 0,75] 0,0054
Innerhalb von 24 h	27 (31,0) / 60 (69,0)	NE [NE; NE]	39 (46,4) / 45 (53,6)	NE [6,15; NE]	0,49 [0,29; 0,82] 0,0155
<p>a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.</p> <p>b: Das <i>Hazard Ratio</i> und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung und der Baseline PGI-S Kategorie als fixen Effekten sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.</p> <p>c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline PGI-S-Kategorie (keine oder mild; moderat; schwer und sehr schwer)</p> <p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis</p>					

Innerhalb von 12 h kommt es bei 24,1 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken zu einem ersten Auftreten einer Steigerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt im PGI-S, oder zur Verwendung konventioneller Akuttherapien gegenüber von 42,9 % der Attacken, die mit Placebo behandelt wurden. Es besteht ein statistisch signifikanter beträchtlicher Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat (Tabelle 4-43). Dieser beträchtliche Unterschied zeigt sich auch nach 24 h.

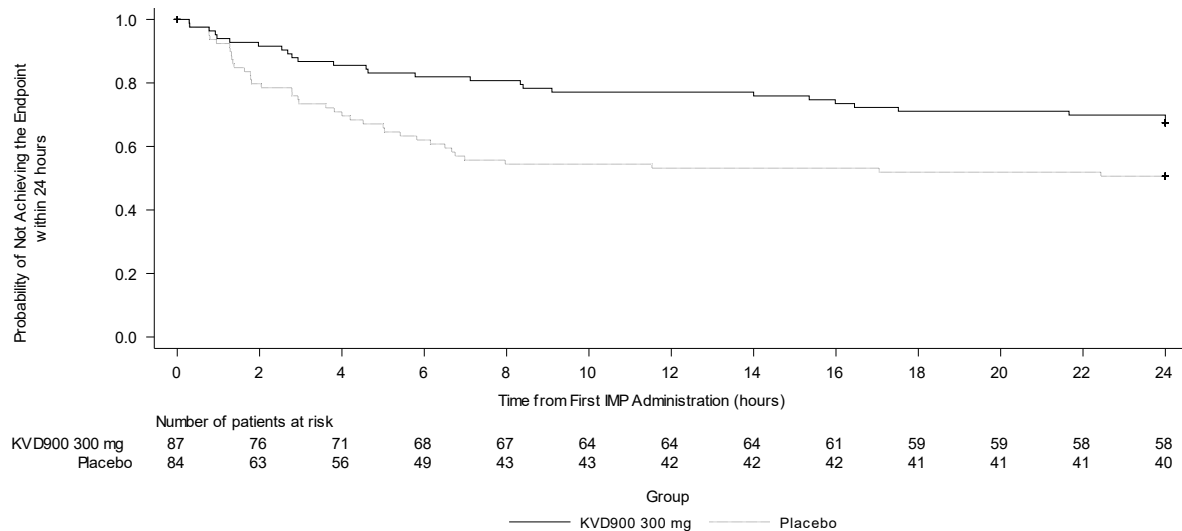


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Steigerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt im PGI-S, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien.

4.3.1.3.1.3.6 Zeit bis zur Auflösung der Attacke definiert als „keine“ (PGI-S = 0)

Tabelle 4-44: Zeit zur Auflösung der Attacke definiert als „keine“ (PGI-S = 0) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 24 h	37 (42,5) / 50 (57,5)	NE [16,60; NE]	23 (27,4) / 61 (72,6)	NE [NE; NE]	2,09 [1,20; 3,64] 0,0228
Innerhalb von 48 h	41 (47,1) / 46 (52,9)	NE [16,60; NE]	34 (40,5) / 50 (59,5)	NE [45,34; NE]	1,64 [1,00; 2,70] 0,2015

a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken.

Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.

b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung und der Baseline PGI-S Kategorie als fixen Effekten sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.

c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline PGI-S-Kategorie (keine oder mild; moderat; schwer und sehr schwer)

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis

Innerhalb von 24 h kommt es bei 42,5 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken zu einer Auflösung der Attacke, gemessen mittels PGI-S definiert als „keine“, gegenüber von 27,4 % der mit Placebo behandelten Attacken. Es besteht ein statistisch signifikanter beträchtlicher

Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat (Tabelle 4-44). Auch nach 48 h besteht ein numerischer Vorteil bei der Behandlung mit Sebetralstat.

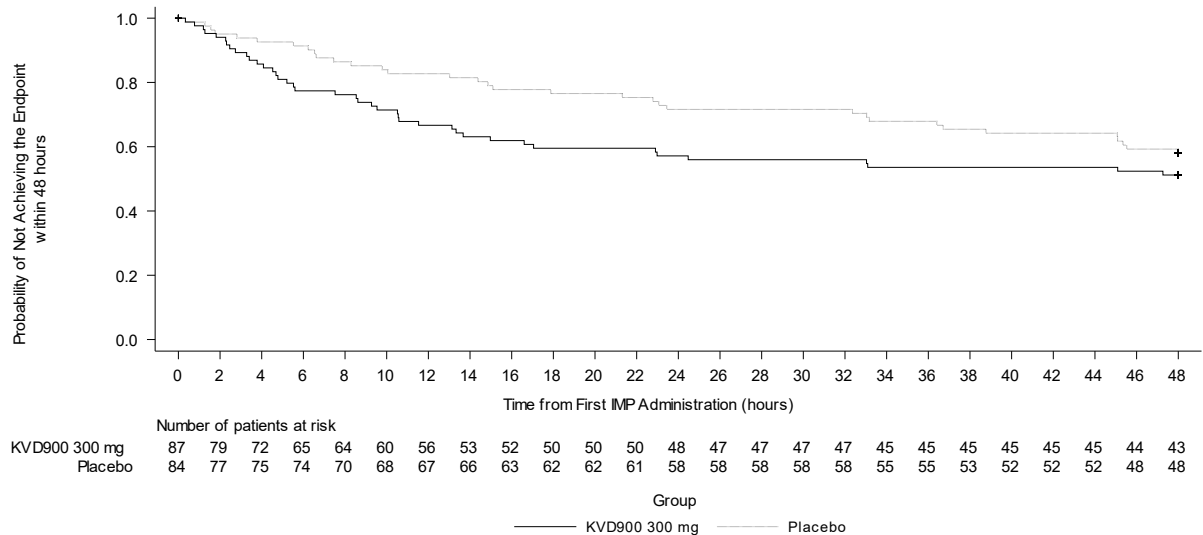


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Auflösung der Attacke definiert als „keine“ (PGI-S = 0).

Tabelle 4-45: Unterstützende Langzeitdaten der Zeit zur Auflösung der Attacke definiert als „keine“ (PGI-S = 0) innerhalb von 24 h (KONFIDENT-S)

Zeit	Sebetralstat (N = 1706)	
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]
Innerhalb von 24 h	934 (54,7) / 772 (45,3)	21,08 [21,01; 21,97]
a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Ereignis erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert. KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis		

In der OLE KONFIDENT-S wurde bei einem Anteil von 54,7 % aller Attacken innerhalb von 24 h eine vollständige Auflösung der Attacke mit einer medianen Zeit von 21,08 h erreicht. Damit war der Anteil etwas höher als in der RCT KONFIDENT.

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.

Nicht zutreffend, es liegt nur eine RCT vor.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie KONFIDENT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.4 General Anxiety - Numeric Rating Scale (GA-NRS) – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung des GA-NRS

Studie	Operationalisierung
KONFIDENT	<p>Neben den verschiedenen physischen Symptomen treten bei HAE-Patienten oft auch mentale Beschwerden auf – sowohl im Zusammenhang mit der Erkrankung selbst als auch mit der Verabreichung der Medikation. Diese Beschwerden können einerseits durch eine unzureichende Kontrolle der Attacken und andererseits durch negative Erfahrungen mit bisherigen Akuttherapien sowie die Angst vor intravenösen oder subkutanen Anwendungen ausgelöst werden. Denn vor allem die spürbare Kontrolle der Attacke kann bei Patienten zu einer Abnahme der Angst führen. Daher ist besonders bei neuen Akuttherapien wichtig, dass die Patienten Vertrauen zu ihrer Therapie aufbauen und den genauen Zeitpunkt der Verbesserung der psychischen Symptome zu beobachten. Dies wurde in der Studie KONFIDENT mittels GA-NRS erhoben.</p> <p>Dieser wurde patientenberichtet in elektronischer Form nach erster Administration des Prüfpräparats ausgefüllt. Das Ausfüllen des Fragebogens wurde über 48 h zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Das Ausmaß der Angst zum Zeitpunkt des Beantwortens des Fragebogens wurde anhand einer Frage mit einer 11 Punkte-Skala festgehalten (0 = „gar keine Angst“ bis 10 = „extreme Angst“).</p> <p>Alle Auswertungen für diesen Endpunkt beruhen auf der FAS-Population. Im Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier [38] wurde eine MID von 15 % der Skalenspannweite für die Responderanalysen herangezogen. Dies entspricht bei diesem Endpunkt 2 Punkten.</p> <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GA-NRS-Score über die Zeit • Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung des GA-NRS um ≥ 2, ≥ 3, ≥ 4 oder ≥ 5 Punkte innerhalb von 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration • Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala
FAS: Full Analysis Set; GA-NRS: General Anxiety - Numeric Rating Scale	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den GA-NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie KONFIDENT handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren. Da Sebetralstat für die Behandlung von akuten HAE-Attacken, welche unvorhersehbar auftreten können, zugelassen ist, wurden für die Auswertungen der Endpunkte nur die behandelten Attacken einbezogen bzw. die Patienten betrachtet, bei denen eine Attacke mit der Studienmedikation behandelt werden musste. Da alle behandelten Attacken in die Auswertung einfließen, unabhängig davon, ob bei dem einzelnen Patienten die drei angedachten Attacken aufgetreten sind, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Für die Studie KONFIDENT wird für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

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

4.3.1.3.1.4.1 GA-NRS-Score über die Zeit

Tabelle 4-48: GA-NRS-Score über Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)			Placebo (N = 84)			Behandlungseffekt	
	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Baseline	85	3,45 (2,901)	/	83	3,51 (3,034)	/	/	/
Score nach 1 h	72	2,58 (2,726)	-0,70 (0,227)	65	3,02 (3,064)	-0,28 (0,235)	-0,42 [-0,93; 0,08] 0,1025	N.A.
Score nach 2 h	69	2,09 (2,519)	-1,26 (0,230)	62	2,16 (2,631)	-0,92 (0,239)	-0,35 [-0,86; 0,17] 0,1908	N.A.
Score nach 4 h	64	1,42 (2,069)	-1,86 (0,236)	58	2,07 (2,871)	-1,05 (0,245)	-0,81 [-1,34; -0,27] 0,0032	0,31 [0,09; 0,52]
Score nach 6 h	51	1,33 (2,142)	-1,95 (0,254)	45	2,02 (2,848)	-1,14 (0,267)	-0,81 [-1,42; -0,21] 0,0087	0,31 [0,06; 0,55]
Score nach 8 h	41	1,20 (2,272)	-2,32 (0,275)	34	1,91 (2,927)	-1,50 (0,297)	-0,83 [-1,51; -0,14] 0,0184	0,31 [0,03; 0,59]
Score nach 10 h	38	0,82 (2,012)	-2,47 (0,283)	27	1,44 (2,439)	-1,93 (0,326)	-0,54 [-1,28; 0,21] 0,1612	N.A.
Score nach 12 h	31	0,61 (1,498)	-2,28 (0,307)	22	1,23 (2,245)	-1,63 (0,353)	-0,64 [-1,47; 0,18] 0,1275	N.A.

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

Zeit	Sebetralstat (N = 87)			Placebo (N = 84)			Behandlungseffekt	
	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Score nach 24 h	43	0,79 (1,995)	-2,51 (0,271)	35	1,11 (2,207)	-2,53 (0,293)	0,03 [-0,64; 0,70] 0,9350	N.A.
Score nach 48 h	36	0,50 (1,748)	-2,68 (0,289)	32	1,00 (2,502)	-2,20 (0,304)	-0,48 [-1,20; 0,23] 0,1859	N.A.

a: Angegeben ist der *Least Square* (LS) *Mean* (Änderung zur Baseline) bzw. die *LS Mean Difference*. Die Berechnung basiert auf einem MMRM unter Einbezug der Sequenz, Periode, Behandlung, Visite und Behandlung*Visite als fixe Effekte sowie Patient als zufälliger Effekt und Baseline-PGI-S als Kovariate. Eine Kovarianz-Matrix wurde für den Einbezug der Variabilität innerhalb eines Patienten angewandt. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade wurde die Kenward-Roger Methode angewandt.

b: Das Hedges' g wurde nur berechnet, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ und basiert auf dem Regressionskoeffizienten des MMRM.

KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; N.A.: Nicht berechnet; MMRM: *Mixed Models for Repeated Measures*; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung

Die Auswertung für die Veränderung des GA-NRS-Score über die Zeit ergibt für die Zeitpunkte von 4 h bis zu 8 h einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sebetralstat gegenüber Placebo (Tabelle 4-48).

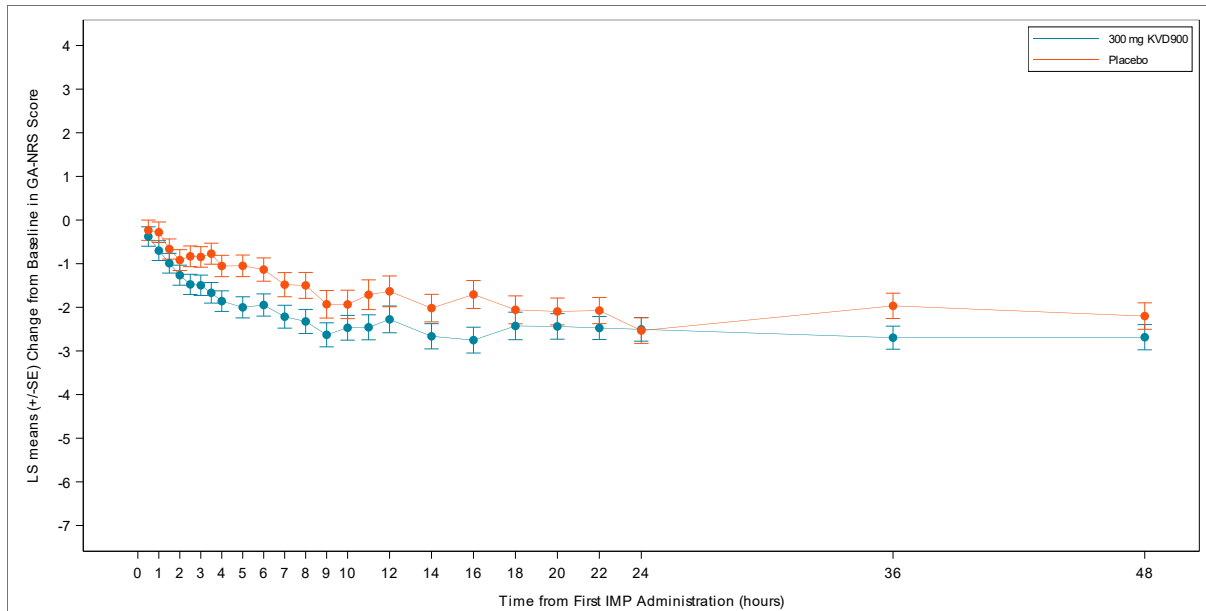


Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf des GA-NRS-Score über 48 h.

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

4.3.1.3.1.4.2 Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung des GA-NRS um ≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4 oder ≥ 5 PunkteTabelle 4-49: Ergebnisse für Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung des GA-NRS um ≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4 oder ≥ 5 Punkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Verringerung des GA-NRS um ≥ 2 Punkte						
Innerhalb von 4 h	35/54 (64,8)	24/51 (47,1)	17,57 [-1,47; 36,62]	1,32 [0,93; 1,87]	2,02 [0,91; 4,51]	0,0744
Innerhalb von 8 h	38/54 (70,4)	28/51 (54,9)	15,49 [-2,92; 33,90]	1,27 [0,94; 1,72]	1,94 [0,86; 4,38]	0,1064
Innerhalb von 12 h	40/54 (74,1)	30/52 (57,7)	16,20 [-1,66; 34,06]	1,28 [0,97; 1,69]	2,08 [0,91; 4,74]	0,0835
Innerhalb von 24 h	41/54 (75,9)	36/52 (69,2)	7,04 [-9,93; 24,00]	1,10 [0,87; 1,39]	1,43 [0,60; 3,39]	0,4240
Innerhalb von 48 h	41/54 (75,9)	39/52 (75,0)	1,67 [-14,66; 18,00]	0,99 [0,81; 1,22]	1,10 [0,45; 2,72]	0,8424
Verringerung des GA-NRS um ≥ 3 Punkte						
Innerhalb von 4 h	22/46 (47,8)	17/45 (37,8)	9,15 [-11,33; 29,62]	1,22 [0,76; 1,96]	1,45 [0,61; 3,45]	0,3806
Innerhalb von 8 h	26/46 (56,5)	20/45 (44,4)	11,40 [-9,02; 31,82]	1,24 [0,83; 1,86]	1,59 [0,68; 3,70]	0,2819
Innerhalb von 12 h	31/46 (67,4)	21/45 (46,7)	20,26 [0,28; 40,25]	1,43 [0,99; 2,06]	2,33 [0,99; 5,51]	0,0549
Innerhalb von 24 h	32/46 (69,6)	28/45 (62,2)	7,02 [-12,45; 26,49]	1,11 [0,82; 1,49]	1,37 [0,57; 3,30]	0,4879
Innerhalb von 48 h	33/46 (71,7)	29/45 (64,4)	7,72 [-11,46; 26,90]	1,12 [0,84; 1,48]	1,43 [0,58; 3,49]	0,4393
Verringerung des GA-NRS um ≥ 4 Punkte						
Innerhalb von 4 h	15/38 (39,5)	15/34 (44,1)	-3,34 [-26,95; 20,27]	1,02 [0,58; 1,80]	0,87 [0,32; 2,35]	0,7746
Innerhalb von 8 h	17/38 (44,7)	17/34 (50,0)	-3,84 [-27,02; 19,34]	0,99 [0,61; 1,59]	0,85 [0,33; 2,22]	0,7442
Innerhalb von 12 h	21/38 (55,3)	17/34 (50,0)	6,00 [-17,11; 29,12]	1,14 [0,73; 1,76]	1,27 [0,50; 3,26]	0,6150
Innerhalb von 24 h	22/38 (57,9)	21/34 (61,8)	-2,82 [-25,33; 19,69]	0,96 [0,66; 1,38]	0,89 [0,34; 2,31]	0,8089
Innerhalb von 48 h	23/38 (60,5)	22/34 (64,7)	-3,07 [-25,28; 19,14]	0,97 [0,69; 1,37]	0,87 [0,33; 2,32]	0,7892

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

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Verringerung des GA-NRS um ≥ 5 Punkte						
Innerhalb von 4 h	14/32 (43,8)	11/27 (40,7)	5,50 [-20,47; 31,48]	1,21 [0,66; 2,20]	1,24 [0,41; 3,70]	0,6717
Innerhalb von 8 h	16/32 (50,0)	11/27 (40,7)	10,95 [-14,91; 36,81]	1,29 [0,73; 2,28]	1,54 [0,53; 4,47]	0,4084
Innerhalb von 12 h	18/32 (56,3)	13/27 (48,1)	8,84 [-17,09; 34,76]	1,18 [0,72; 1,94]	1,42 [0,49; 4,06]	0,5084
Innerhalb von 24 h	18/32 (56,3)	17/27 (63,0)	-5,44 [-30,68; 19,79]	0,93 [0,62; 1,40]	0,80 [0,27; 2,33]	0,6773
Innerhalb von 48 h	20/32 (62,5)	18/27 (66,7)	-3,35 [-28,12; 21,42]	0,96 [0,66; 1,39]	0,87 [0,29; 2,66]	0,7935
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Attacken, die einen GA-NRS-Score unter dem Cut-Off hatten, wurden nicht mit in die Analyse aufgenommen. Attacken ohne mindestens 1 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie verlassen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden aus der logistischen Regression abgeleitet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

Sowohl nach Behandlung mit Sebetralstat als auch nach Gabe von Placebo zeigt sich eine Verringerung des GA-NRS über alle Zeitpunkte und Punktekategorien hinweg (Tabelle 4-49). Jedoch zeigt sich in allen Punktekategorien ein numerischer Vorteil von Sebetralstat gegenüber der Kontrolle innerhalb der ersten 24 h nach Einnahme der Studienmedikation.

4.3.1.3.1.4.3 Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala (entspricht 2 Punkten)

Tabelle 4-50: Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala (entspricht 2 Punkten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 4 h	35 (40,2) / 52 (59,8)	4,21 [2,78; NE]	24 (28,6) / 60 (71,4)	NE [NE; NE]	1,97 [1,13; 3,45] 0,0615
Innerhalb von 8 h	38 (43,7) / 49 (56,3)	NE [2,78; NE]	28 (33,3) / 56 (66,7)	NE [NE; NE]	1,93 [1,14; 3,27] 0,0456
Innerhalb von 12 h	40 (46,0) / 47 (54,0)	NE [2,81; NE]	30 (35,7) / 54 (64,3)	NE [NE; NE]	1,86 [1,12; 3,08] 0,0489
Innerhalb von 24 h	41 (47,1) / 46 (52,9)	NE [2,81; NE]	36 (42,9) / 48 (57,1)	NE [15,03; NE]	1,69 [1,03; 2,75] 0,1427
Innerhalb von 48 h	41 (47,1) / 46 (52,9)	NE [2,81; NE]	39 (46,4) / 45 (53,6)	NE [15,03; NE]	1,61 [0,99; 2,61] 0,2513
<p>a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.</p> <p>b: Das <i>Hazard Ratio</i> und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung und der GA-NRS-Kategorie zu Baseline als fixen Effekten sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.</p> <p>c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline GA-NRS-Kategorie (0 = „gar keine Angst“, 1-3 = „milde Angst“, 4-6 = „moderate Angst“, 7-10 = „extreme Angst“)</p> <p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis</p>					

Innerhalb von 8 h erreichen 43,7 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala gegenüber von 33,3 % der mit Placebo behandelten Attacken (Tabelle 4-50). Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat. Auch 12 h nach Einnahme der Studienmedikation zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sebetralstat.

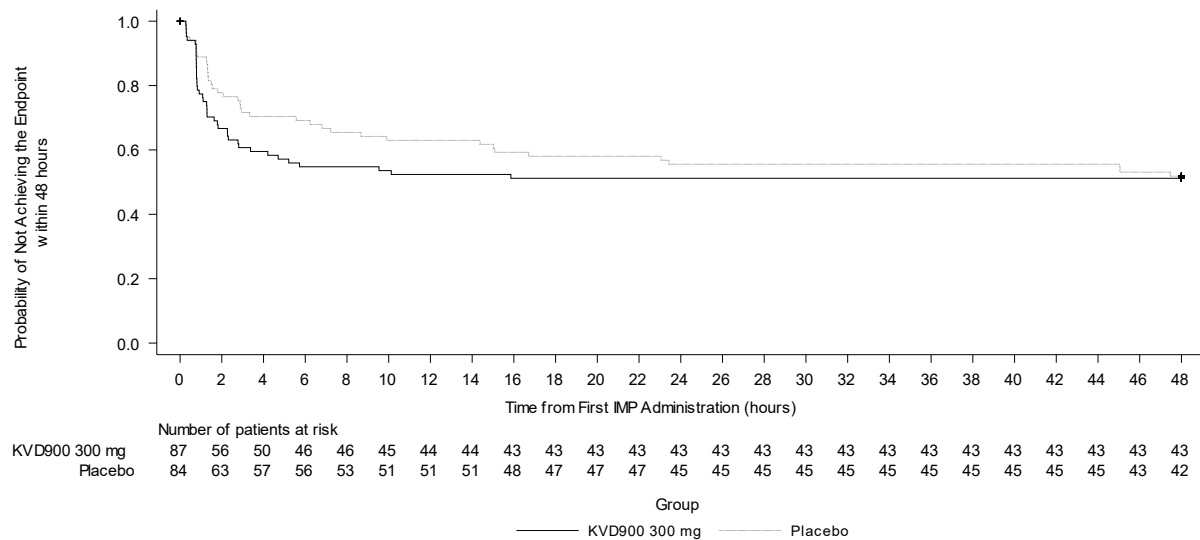


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala (entspricht 2 Punkten).

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.

Nicht zutreffend, es liegt nur eine RCT vor.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie KONFIDENT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.5 Composite Visual Analogue Scale (VAS) – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Composite VAS

Studie	Operationalisierung
KONFIDENT	<p>Die VAS-Skala wurde in der Studie KONFIDENT patientenberichtet in elektronischer Form nach erster Administration des Prüfpräparats ausgefüllt. Das Ausfüllen des Fragebogens wurde über 48 h zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Das Ausmaß des durch die spezifischen Symptome ausgelösten Schmerzen bzw. Schwellungen zum Zeitpunkt des Beantwortens des Fragebogens wurde anhand einer 101-Punkte-Skala festgehalten (0 = „keine“ bis 100 = „sehr stark“).</p> <p>Die abgefragten Symptome sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abdominalschmerzen • Hautschmerzen • Hautschwellungen <p><u>Darstellung im Dossier:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • VAS-Score über die Zeit • Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala innerhalb von 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration • Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der einzelnen Symptome erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala innerhalb von 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration • Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 50 % zur Baseline innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration • Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration
VAS: Visual Analogue Scale	

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den *Composite VAS* in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie KONFIDENT handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren. Da Sebetralstat für die Behandlung von akuten HAE-Attacken, welche unvorhersehbar auftreten können, zugelassen ist, wurden für die Auswertungen der Endpunkte nur die behandelten Attacken einbezogen bzw. die Patienten betrachtet, bei denen eine Attacke mit der Studienmedikation behandelt werden musste. Da alle behandelten Attacken in die Auswertung einfließen, unabhängig davon, ob bei dem einzelnen Patienten die drei angedachten Attacken aufgetreten sind, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Für die Studie KONFIDENT wird für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

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

4.3.1.3.1.5.1 VAS-Score über die Zeit

Tabelle 4-53: VAS-Score über die Zeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)			Placebo (N = 84)			Behandlungseffekt	
	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Baseline	85	28,60 (20,187)	/	83	29,08 (21,241)	/	/	/
Score nach 1 h	73	24,84 (19,140)	-1,32 (1,758)	65	29,70 (22,187)	0,19 (1,829)	-1,52 [-5,29; 2,26] 0,4305	N.A.
Score nach 2 h	69	22,57 (20,172)	-4,27 (1,787)	62	24,89 (19,001)	-1,26 (1,854)	-3,01 [-6,90; 0,88] 0,1290	N.A.
Score nach 4 h	64	16,93 (17,111)	-8,73 (1,830)	58	25,55 (22,351)	-1,70 (1,895)	-7,03 [-11,04; -3,01] 0,0006	0,36 [0,13; 0,58]
Score nach 6 h	53	13,69 (14,568)	-12,53 (1,941)	45	22,87 (20,721)	-2,96 (2,059)	-9,57 [-14,07; -5,07] < 0,0001	0,49 [0,23; 0,75]
Score nach 8 h	41	13,57 (16,304)	-13,59 (2,118)	34	21,49 (22,738)	-4,71 (2,274)	-8,88 [-14,03; -3,73] 0,0007	0,45 [0,16; 0,74]
Score nach 10 h	38	11,29 (14,023)	-16,25 (2,176)	27	14,38 (13,059)	-9,90 (2,487)	-6,35 [-11,96; -0,73] 0,0267	0,32 [0,01; 0,62]
Score nach 12 h	31	10,22 (13,829)	-16,28 (2,347)	22	16,39 (17,196)	-6,01 (2,689)	-10,27 [-16,46; -4,08] 0,0012	0,52 [0,17; 0,88]

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

Zeit	Sebetralstat (N = 87)			Placebo (N = 84)			Behandlungseffekt	
	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Score nach 24 h	43	7,24 (10,791)	-19,77 (2,084)	35	9,01 (12,665)	-17,35 (2,250)	-2,42 [-7,45; 2,62] 0,3467	N.A.
Score nach 48 h	36	2,33 (4,473)	-23,69 (2,220)	32	5,63 (12,138)	-20,03 (2,324)	-3,66 [-9,03; 1,71] 0,1818	N.A.
<p>a: Angegeben ist der <i>Least Square</i> (LS) <i>Mean</i> (Änderung zur Baseline) bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung basiert auf einem MMRM unter Einbezug der Sequenz, Periode, Behandlung, Visite und Behandlung*Visite als fixe Effekte sowie Patient als zufälliger Effekt und Baseline-PGI-S als Kovariate. Eine Kovarianz-Matrix wurde für den Einbezug der Variabilität innerhalb eines Patienten angewandt. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade wurde die Kenward-Roger Methode angewandt.</p> <p>b: Das Hedges' g wurde nur berechnet, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ und basiert auf dem Regressionskoeffizienten des MMRM.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; N.A.: Nicht berechnet; MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung</p>								

Die Auswertung für die Veränderung des *Composite* VAS-Score über die Zeit ergibt für die Zeitpunkte beginnend von 4 h bis zu 12 h einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sebetralstat gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-53). Nach 6 h handelt es sich darüber hinaus um einen klinisch relevanten Unterschied. Auch nach 24 h und 48 h besteht ein numerischer Vorteil zugunsten von Sebetralstat.

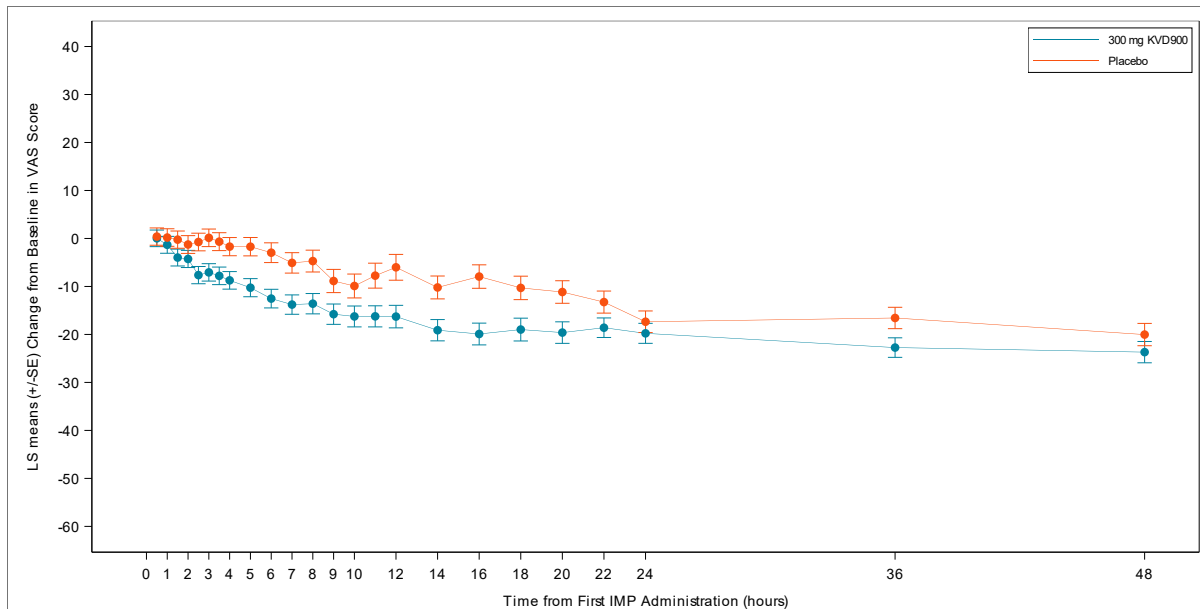


Abbildung 4-12: Zeitlicher Verlauf des Composite VAS Score über 48 h.

4.3.1.3.1.5.2 VAS-Score über die Zeit (Abdominale Schmerzen)

Tabelle 4-54: VAS-Score über die Zeit (Abdominale Schmerzen)

Zeit	Sebetralstat (N = 87)			Placebo (N = 84)			Behandlungseffekt	
	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Baseline	85	24,15 (29,129)	/	83	26,65 (28,993)	/	/	/
Score nach 1 h	73	21,44 (27,119)	-1,54 (2,121)	65	27,05 (30,178)	0,52 (2,220)	-2,06 [-6,97; 2,85] 0,4101	N.A.
Score nach 2 h	69	18,03 (26,492)	-4,66 (2,162)	62	21,76 (27,592)	-0,77 (2,255)	-3,89 [-8,94; 1,17] 0,1319	N.A.
Score nach 4 h	64	11,06 (18,748)	-9,58 (2,221)	58	22,10 (31,329)	-1,99 (2,312)	-7,59 [-12,81; -2,36] 0,0045	0,31 [0,08; 0,55]
Score nach 6 h	53	7,94 (14,316)	-12,60 (2,376)	45	17,00 (26,524)	-3,96 (2,538)	-8,65 [-14,50; -2,79] 0,0038	0,36 [0,10; 0,62]
Score nach 8 h	41	5,49 (14,229)	-13,93 (2,619)	34	15,76 (28,162)	-4,15 (2,832)	-9,78 [-16,47; -3,08] 0,0042	0,41 [0,10; 0,71]
Score nach 10 h	38	5,79 (13,633)	-14,88 (2,699)	27	13,00 (21,923)	-6,62 (3,119)	-8,26 [-15,56; -0,96] 0,0267	0,34 [0,02; 0,66]
Score nach 12 h	31	3,74 (10,411)	-14,55 (2,931)	22	8,68 (21,140)	-5,21 (3,393)	-9,34 [-17,40; -1,29] 0,0231	0,38 [0,03; 0,74]

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

Zeit	Sebetralstat (N = 87)			Placebo (N = 84)			Behandlungseffekt	
	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Score nach 24 h	43	6,91 (15,306)	-16,47 (2,572)	35	8,71 (19,479)	-12,14 (2,798)	-4,33 [-10,89; 2,22] 0,1950	N.A.
Score nach 48 h	36	3,56 (11,031)	-17,31 (2,759)	32	6,88 (18,206)	-12,73 (2,900)	-4,58 [-11,58; 2,41] 0,1988	N.A.
<p>a: Angegeben ist der <i>Least Square</i> (LS) <i>Mean</i> (Änderung zur Baseline) bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung basiert auf einem MMRM unter Einbezug der Sequenz, Periode, Behandlung, Visite und Behandlung*Visite als fixe Effekte sowie Patient als zufälliger Effekt und Baseline-VAS als Kovariate. Eine Kovarianz-Matrix wurde für den Einbezug der Variabilität innerhalb eines Patienten angewandt. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade wurde die Kenward-Roger Methode angewandt.</p> <p>b: Das Hedges' g wurde nur berechnet, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ und basiert auf dem Regressionskoeffizienten des MMRM.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; N.A.: Nicht berechnet; MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung</p>								

Die Auswertung für die Veränderung des VAS-Score für abdominale Schmerzen über die Zeit ergibt für die Zeitpunkte beginnend von 4 h bis zu 12 h einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sebetralstat gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-54). Auch nach 24 h und 48 h liegt ein numerischer Vorteil zugunsten von Sebetralstat vor.

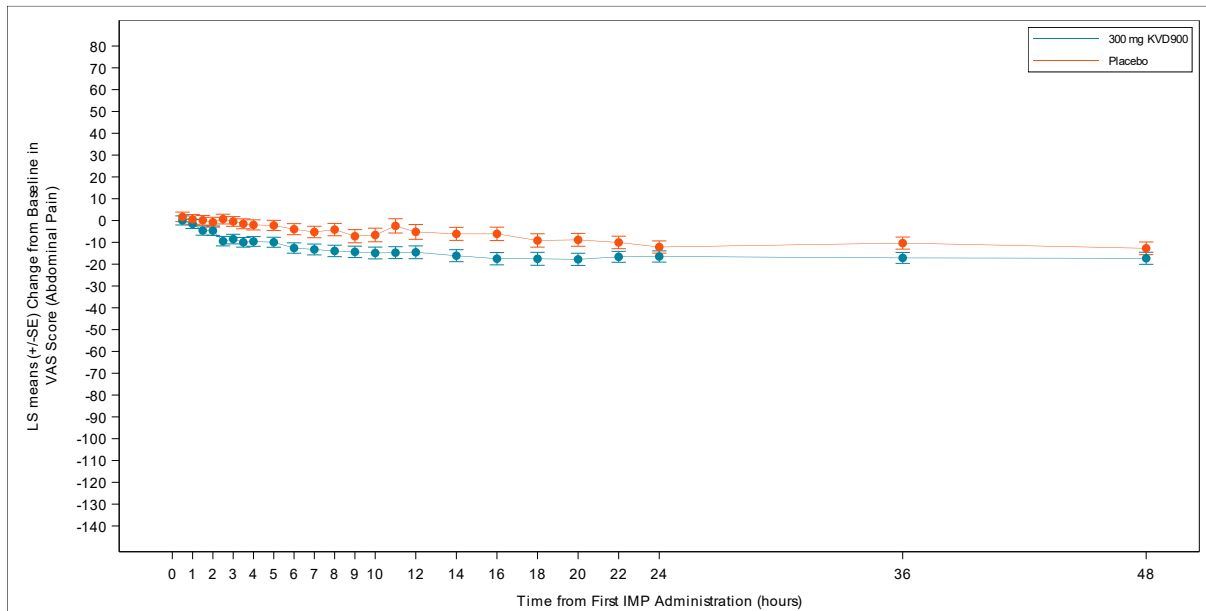


Abbildung 4-13: Zeitlicher Verlauf des Composite VAS Score (Abdominale Schmerzen) über 48 h.

4.3.1.3.1.5.3 VAS-Score über die Zeit (Hautschmerzen)

Tabelle 4-55: VAS-Score über die Zeit (Hautschmerzen)

Zeit	Sebetralstat (N = 87)			Placebo (N = 84)			Behandlungseffekt	
	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Baseline	85	25,25 (24,630)	/	83	24,34 (24,711)	/	/	/
Score nach 1 h	73	22,29 (23,510)	-0,19 (2,067)	65	27,03 (26,886)	2,54 (2,151)	-2,73 [-7,24; 1,78] 0,2355	N.A.
Score nach 2 h	69	20,94 (24,672)	-2,48 (2,102)	62	22,29 (26,272)	0,58 (2,182)	-3,06 [-7,70; 1,59] 0,1971	N.A.
Score nach 4 h	64	16,52 (20,485)	-6,03 (2,154)	58	23,41 (28,354)	0,98 (2,231)	-7,01 [-11,81; -2,21] 0,0042	0,31 [0,08; 0,53]
Score nach 6 h	53	13,09 (17,887)	-10,01 (2,288)	45	21,22 (25,663)	-0,53 (2,430)	-9,49 [-14,86; -4,11] 0,0006	0,42 [0,16; 0,68]
Score nach 8 h	41	15,00 (19,785)	-10,44 (2,502)	34	19,44 (26,512)	-3,69 (2,691)	-6,75 [-12,90; -0,60] 0,0316	0,29 [0,01; 0,58]
Score nach 10 h	38	10,92 (17,743)	-14,08 (2,573)	27	10,56 (15,515)	-9,53 (2,948)	-4,55 [-11,26; 2,16] 0,1840	N.A.
Score nach 12 h	31	10,87 (16,999)	-13,30 (2,779)	22	14,32 (23,487)	-3,61 (3,192)	-9,69 [-17,09; -2,29] 0,0103	0,42 [0,07; 0,78]

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

Zeit	Sebetralstat (N = 87)			Placebo (N = 84)			Behandlungseffekt	
	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Score nach 24 h	43	5,65 (11,670)	-17,14 (2,462)	35	7,23 (12,281)	-15,52 (2,662)	-1,62 [-7,64; 4,41] 0,5987	N.A.
Score nach 48 h	36	1,03 (2,720)	-21,69 (2,626)	32	3,13 (9,377)	-18,35 (2,752)	-3,34 [-9,77; 3,08] 0,3076	N.A.
<p>a: Angegeben ist der <i>Least Square</i> (LS) <i>Mean</i> (Änderung zur Baseline) bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung basiert auf einem MMRM unter Einbezug der Sequenz, Periode, Behandlung, Visite und Behandlung*Visite als fixe Effekte sowie Patient als zufälliger Effekt und Baseline-VAS als Kovariate. Eine Kovarianz-Matrix wurde für den Einbezug der Variabilität innerhalb eines Patienten angewandt. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade wurde die Kenward-Roger Methode angewandt.</p> <p>b: Das Hedges' g wurde nur berechnet, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ und basiert auf dem Regressionskoeffizienten des MMRM.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; N.A.: Nicht berechnet; MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung</p>								

Die Auswertung für die Veränderung des VAS-Score für Hautschmerzen über die Zeit ergibt für die Zeitpunkte beginnend von 4 h bis zu 8 h sowie 12 h einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sebetralstat gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-55). Auch bei 10h und nach 24 h und 48 h liegt ein numerischer Vorteil zugunsten von Sebetralstat vor.

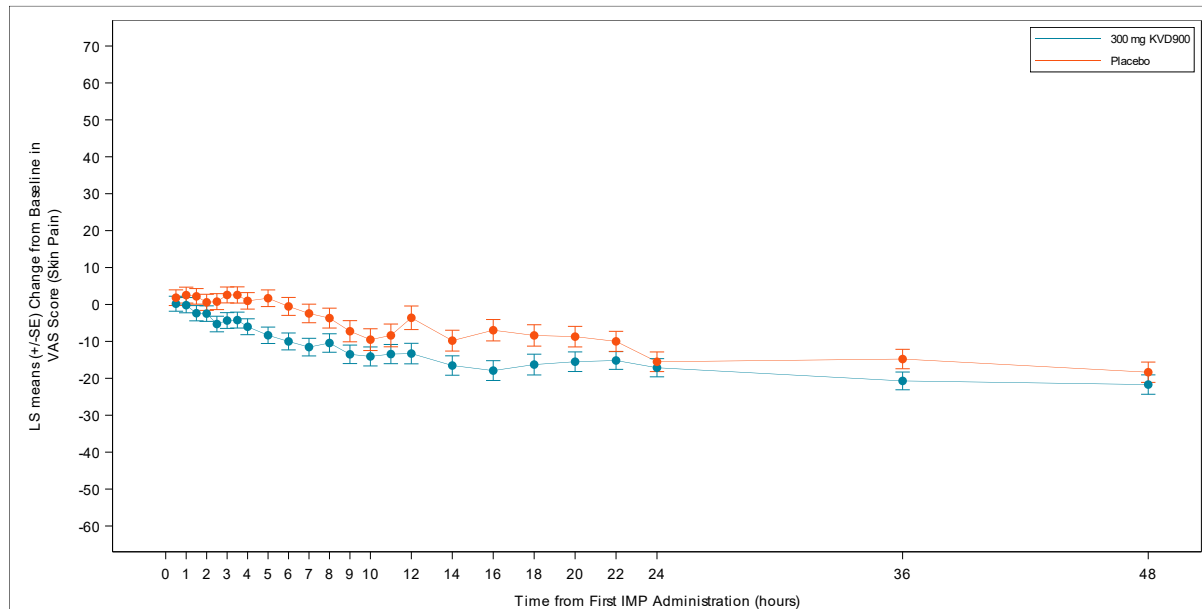


Abbildung 4-14: Zeitlicher Verlauf des Composite VAS Score (Hautschmerzen) über 48 h.

4.3.1.3.1.5.4 VAS-Score über die Zeit (Hautschwellungen)

Tabelle 4-56: VAS-Score über die Zeit (Hautschwellungen)

Zeit	Sebetralstat (N = 87)			Placebo (N = 84)			Behandlungseffekt	
	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Baseline	85	36,41 (28,947)	/	83	36,24 (29,387)	/	/	/
Score nach 1 h	73	30,81 (25,994)	-2,32 (2,271)	65	35,02 (29,335)	-2,51 (2,363)	0,19 [-4,76; 5,14] 0,9398	N.A.
Score nach 2 h	69	28,72 (25,987)	-5,71 (2,309)	62	30,63 (27,849)	-3,72 (2,398)	-2,00 [-7,10; 3,11] 0,4431	N.A.
Score nach 4 h	64	23,22 (22,545)	-10,77 (2,366)	58	31,12 (30,217)	-4,25 (2,451)	-6,52 [-11,79; -1,25] 0,0153	0,24 [0,03; 0,45]
Score nach 6 h	53	20,04 (20,076)	-15,19 (2,514)	45	30,40 (28,799)	-4,58 (2,670)	-10,61 [-16,51; -4,70] 0,0004	0,40 [0,15; 0,64]
Score nach 8 h	41	20,22 (21,581)	-16,62 (2,749)	34	29,26 (28,941)	-6,40 (2,956)	-10,22 [-16,98; -3,47] 0,0030	0,38 [0,10; 0,66]
Score nach 10 h	38	17,16 (20,633)	-19,98 (2,827)	27	19,59 (25,073)	-13,75 (3,238)	-6,23 [-13,60; 1,14] 0,0974	N.A.
Score nach 12 h	31	16,03 (18,727)	-21,14 (3,053)	22	26,18 (31,964)	-9,53 (3,506)	-11,61 [-19,74; -3,48] 0,0051	0,43 [0,10; 0,77]

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

Zeit	Sebetralstat (N = 87)			Placebo (N = 84)			Behandlungseffekt	
	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	n	MW (SD)	Veränderung (SE) ^a	MWD ^a [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g ^b [95 %-KI]
Score nach 24 h	43	9,16 (15,071)	-25,79 (2,704)	35	11,09 (16,209)	-24,46 (2,923)	-1,33 [-7,95; 5,28] 0,6925	N.A.
Score nach 48 h	36	2,42 (4,115)	-32,20 (2,885)	32	6,88 (12,886)	-29,06 (3,023)	-3,14 [-10,19; 3,92] 0,3835	N.A.
<p>a: Angegeben ist der <i>Least Square</i> (LS) <i>Mean</i> (Änderung zur Baseline) bzw. die <i>LS Mean Difference</i>. Die Berechnung basiert auf einem MMRM unter Einbezug der Sequenz, Periode, Behandlung, Visite und Behandlung*Visite als fixe Effekte sowie Patient als zufälliger Effekt und Baseline-VAS als Kovariate. Eine Kovarianz-Matrix wurde für den Einbezug der Variabilität innerhalb eines Patienten angewandt. Zur Bestimmung der Freiheitsgrade wurde die Kenward-Roger Methode angewandt.</p> <p>b: Das Hedges' g wurde nur berechnet, wenn der p-Wert $\leq 0,05$ und basiert auf dem Regressionskoeffizienten des MMRM.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; N.A.: Nicht berechnet; MMRM: <i>Mixed Models for Repeated Measures</i>; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung</p>								

Die Auswertung für die Veränderung des VAS-Score für Hautschwellungen über die Zeit ergibt für die Zeitpunkte beginnend von 4 h bis zu 8 h sowie 12 h einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Sebetralstat gegenüber der Kontrolle (Tabelle 4-56). Auch bei 10h und nach 24 h und 48 h liegt ein numerischer Vorteil zugunsten von Sebetralstat vor.

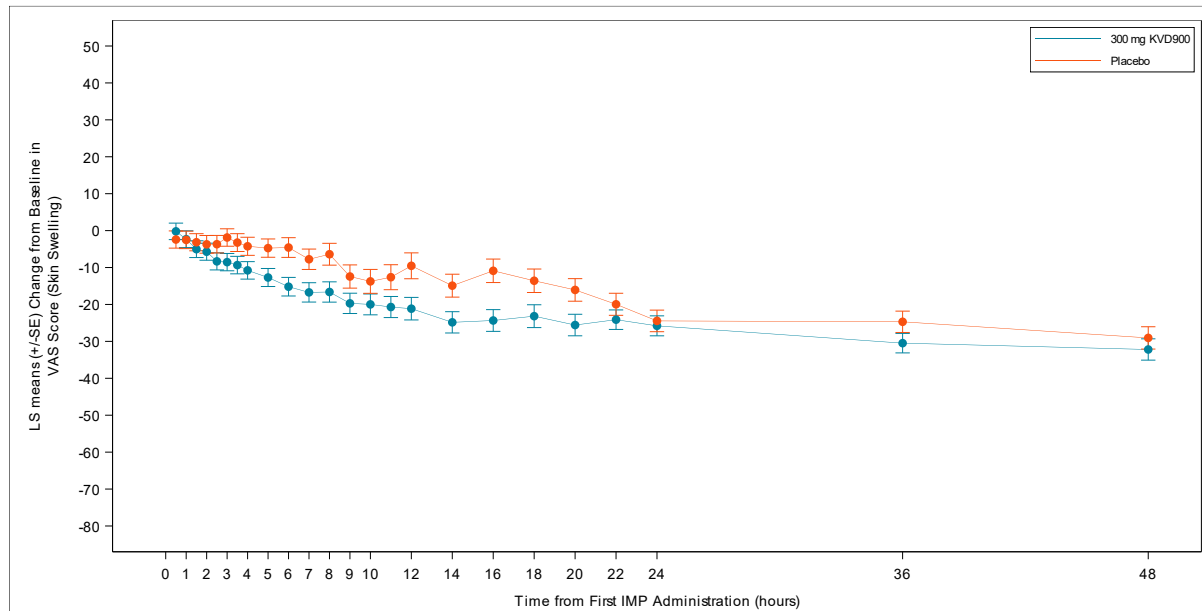


Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf des Composite VAS Score (Hautschwellungen) über 48 h.

4.3.1.3.1.5.5 Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (entspricht 15 Punkten)

Tabelle 4-57: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (entspricht 15 Punkten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 4 h	18/77 (23,4)	13/72 (18,1)	4,84 [-7,87; 17,55]	1,38 [0,71; 2,67]	1,41 [0,59; 3,37]	0,4546
Innerhalb von 8 h	23/78 (29,5)	16/72 (22,2)	6,68 [-6,90; 20,26]	1,40 [0,80; 2,45]	1,49 [0,67; 3,30]	0,3350
Innerhalb von 12 h	31/78 (39,7)	18/73 (24,7)	14,24 [0,07; 28,40]	1,61 [1,01; 2,57]	2,05 [0,98; 4,29]	0,0522
Innerhalb von 24 h	37/79 (46,8)	29/74 (39,2)	6,81 [-7,97; 21,59]	1,21 [0,86; 1,69]	1,36 [0,68; 2,71]	0,3700
Innerhalb von 48 h	37/80 (46,3)	29/74 (39,2)	6,46 [-8,25; 21,16]	1,20 [0,86; 1,69]	1,34 [0,67; 2,67]	0,3928
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Attacken ohne mindestens 3 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden aus der logistischen Regression abgeleitet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

Nach Behandlung mit Sebetralstat zeigt sich eine numerische Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (entspricht 15 Punkten) über alle Zeitpunkte hinweg (Tabelle 4-57).

4.3.1.3.1.5.6 Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala

Tabelle 4-58: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 4 h	20/77 (26,0)	12/72 (16,7)	8,99 [-3,98; 21,96]	1,47 [0,76; 2,83]	1,69 [0,74; 3,90]	0,1789
Innerhalb von 8 h	22/78 (28,2)	16/72 (22,2)	5,57 [-8,14; 19,29]	1,25 [0,71; 2,19]	1,34 [0,62; 2,87]	0,4278
Innerhalb von 12 h	23/78 (29,5)	18/73 (24,7)	4,26 [-9,66; 18,19]	1,18 [0,70; 1,99]	1,25 [0,59; 2,63]	0,5503
Innerhalb von 24 h	24/79 (30,4)	20/74 (27,0)	3,00 [-11,19; 17,18]	1,12 [0,68; 1,84]	1,15 [0,56; 2,38]	0,6793
Innerhalb von 48 h	24/80 (30,0)	20/74 (27,0)	2,73 [-11,38; 16,83]	1,11 [0,67; 1,83]	1,14 [0,55; 2,34]	0,7053
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Attacken ohne mindestens 3 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden aus der logistischen Regression abgeleitet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

Nach Behandlung mit Sebetralstat zeigt sich eine numerische Verbesserung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala innerhalb der ersten 12 h (Tabelle 4-58).

4.3.1.3.1.5.7 Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala

Tabelle 4-59: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 4 h	17/77 (22,1)	11/72 (15,3)	6,57 [-5,85; 18,98]	1,41 [0,70; 2,85]	1,53 [0,65; 3,60]	0,3054
Innerhalb von 8 h	20/78 (25,6)	15/72 (20,8)	4,61 [-8,82; 18,03]	1,23 [0,68; 2,21]	1,29 [0,60; 2,80]	0,5066
Innerhalb von 12 h	25/78 (32,1)	18/73 (24,7)	7,05 [-7,17; 21,28]	1,28 [0,77; 2,12]	1,42 [0,69; 2,93]	0,3383
Innerhalb von 24 h	28/79 (35,4)	22/74 (29,7)	5,39 [-9,23; 20,02]	1,15 [0,73; 1,80]	1,28 [0,64; 2,57]	0,4742
Innerhalb von 48 h	28/80 (35,0)	22/74 (29,7)	5,05 [-9,48; 19,58]	1,14 [0,73; 1,79]	1,27 [0,63; 2,53]	0,5005
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Attacken ohne mindestens 3 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden aus der logistischen Regression abgeleitet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

Nach Behandlung mit Sebetralstat zeigt sich eine numerische Verbesserung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala über alle Zeitpunkte hinweg (Tabelle 4-59).

4.3.1.3.1.5.8 Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala

Tabelle 4-60: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 4 h	24/77 (31,2)	17/72 (23,6)	7,17 [-7,12; 21,45]	1,27 [0,72; 2,24]	1,38 [0,64; 3,00]	0,3209
Innerhalb von 8 h	33/78 (42,3)	21/72 (29,2)	12,67 [-2,51; 27,85]	1,45 [0,92; 2,29]	1,73 [0,85; 3,51]	0,1018
Innerhalb von 12 h	40/78 (51,3)	23/73 (31,5)	19,21 [3,84; 34,58]	1,61 [1,07; 2,43]	2,24 [1,12; 4,45]	0,0156
Innerhalb von 24 h	40/79 (50,6)	28/74 (37,8)	12,20 [-3,23; 27,62]	1,36 [0,95; 1,95]	1,67 [0,86; 3,25]	0,1236
Innerhalb von 48 h	40/80 (50,0)	28/74 (37,8)	11,71 [-3,65; 27,07]	1,35 [0,94; 1,94]	1,64 [0,84; 3,18]	0,1373
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Attacken ohne mindestens 3 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden aus der logistischen Regression abgeleitet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

Innerhalb von 12 h erreichen 51,3 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Verbesserung der Hautschwellung gemessen mittels VAS gegenüber von 31,5 % der mit Placebo behandelten Attacken. Es besteht ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat (Tabelle 4-60). Darüber hinaus zeigt sich zu den anderen Zeitpunkten ein numerischer Vorteil zugunsten von Sebetralstat.

4.3.1.3.1.5.9 Zeit bis zu einer Verringerung der VAS von mindestens 50 % zur Baseline

Tabelle 4-61: Zeit bis zu einer Verringerung der VAS von mindestens 50 % zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 12 h	44 (50,6) / 43 (49,4)	6,81 [3,84; NE]	22 (26,2) / 62 (73,8)	NE [NE; NE]	2,51 [1,47; 4,31] 0,0011
Innerhalb von 24 h	51 (58,6) / 36 (41,4)	7,28 [3,95; 17,24]	29 (34,5) / 55 (65,5)	NE [NE; NE]	2,44 [1,49; 3,99] 0,0012

a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken.
 Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.
 b: Das *Hazard Ratio* und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.
 c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline PGI-S-Kategorie (keine oder mild; moderat; schwer und sehr schwer)
 HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis;
 NE: Nicht anwendbar

Innerhalb von 12 h kommt es bei 50,6 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken zu einer Verringerung der VAS von mindestens 50 % zur Baseline gegenüber von 26,2 % der Attacken, die mit Placebo behandelt wurden. Es besteht ein statistisch signifikanter erheblicher Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat (Tabelle 4-61). Dieser Vorteil zeigt sich auch nach 24 h.

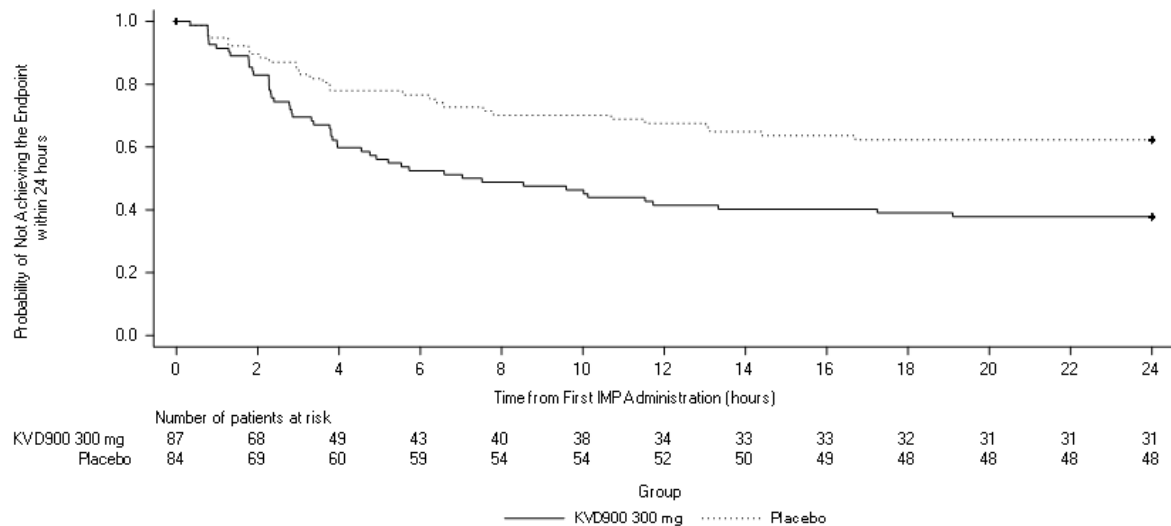


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung der VAS von mindestens 50 % zur Baseline.

4.3.1.3.1.5.10 Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline

Tabelle 4-62: Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 12 h	25 (28,7) / 62 (71,3)	NE [NE; NE]	16 (19,0) / 68 (81,0)	NE [NE; NE]	1,66 [0,88; 3,13] 0,1377
Innerhalb von 24 h	28 (32,2) / 59 (67,8)	NE [NE; NE]	19 (22,6) / 65 (77,4)	NE [NE; NE]	1,58 [0,88; 2,85] 0,1546

a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken.

Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.

b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.

c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline PGI-S-Kategorie (keine oder mild; moderat; schwer und sehr schwer)

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; NE: Nicht anwendbar

Nach Behandlung mit Sebetralstat zeigt sich eine numerische Verbesserung der Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zu Baseline innerhalb von 12 h und 24 h (Tabelle 4-62).

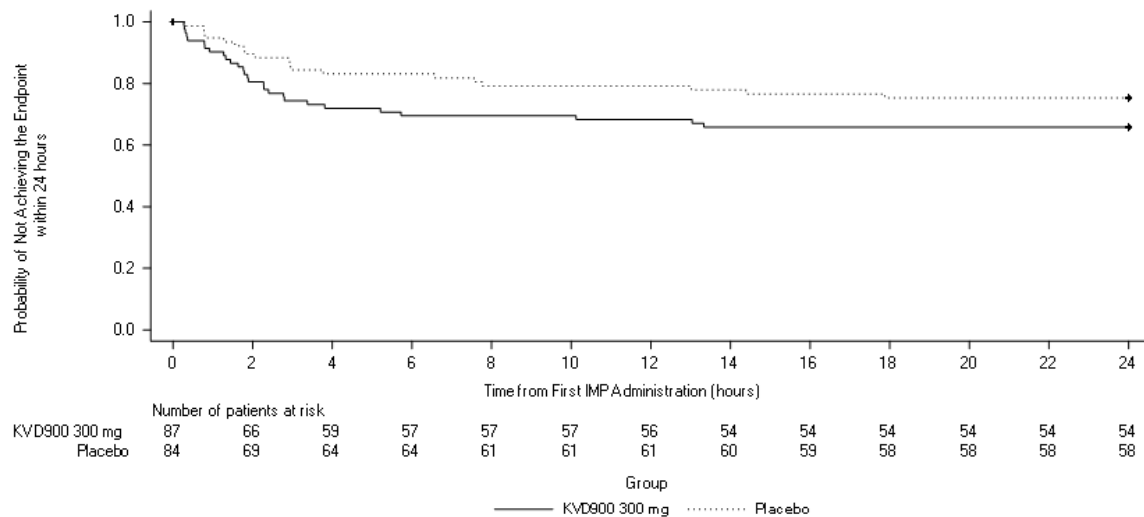


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline.

4.3.1.3.1.5.11 Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline

Tabelle 4-63: Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 12 h	33 (37,9) / 54 (62,1)	NE [6,58; NE]	21 (25,0) / 63 (75,0)	NE [NE; NE]	1,94 [1,10; 3,43] 0,0524
Innerhalb von 24 h	39 (44,8) / 48 (55,2)	NE [6,58; NE]	26 (31,0) / 58 (69,0)	NE [NE; NE]	1,99 [1,18; 3,37] 0,0426
<p>a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.</p> <p>b: Das <i>Hazard Ratio</i> und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.</p> <p>c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline PGI-S-Kategorie (keine oder mild; moderat; schwer und sehr schwer)</p> <p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; NE: Nicht anwendbar</p>					

Innerhalb von 24 h kommt es bei 44,8 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken zu einer Verringerung der Hautschmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline gegenüber von 31,0 % der Attacken, die mit Placebo behandelt wurden. Es besteht ein statistisch signifikanter, beträchtlicher Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat (Tabelle 4-63).

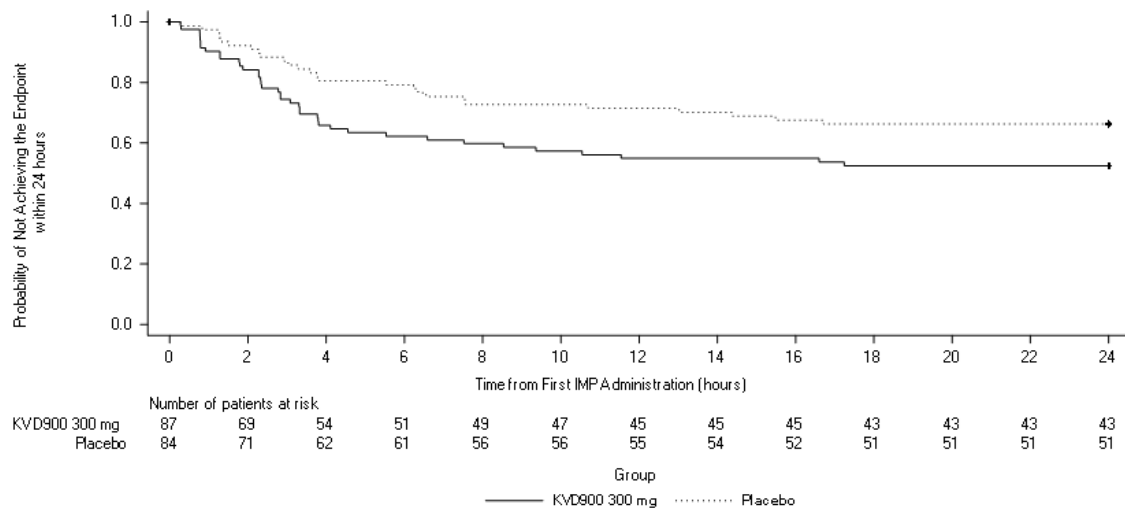


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline.

4.3.1.3.1.5.12 Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline

Tabelle 4-64: Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 12 h	35 (40,2) / 52 (59,8)	NE [6,58; NE]	20 (23,8) / 64 (76,2)	NE [NE; NE]	1,88 [1,07; 3,34] 0,0322
Innerhalb von 24 h	42 (48,3) / 45 (51,7)	15,29 [6,77; NE]	28 (33,3) / 56 (66,7)	NE [NE; NE]	1,76 [1,06; 2,92] 0,0433

a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken.
 Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.
 b: Das *Hazard Ratio* und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.
 c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline PGI-S-Kategorie (keine oder mild; moderat; schwer und sehr schwer)
 HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; NE: Nicht anwendbar

Innerhalb von 12 h kommt es bei 40,2 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken zu einer Verringerung der Hautschwellung gemessen mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline gegenüber von 23,8 % der Attacken, die mit Placebo behandelt wurden. Es besteht ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat (Tabelle 4-64). Dieser Unterschied besteht auch nach 24 h.

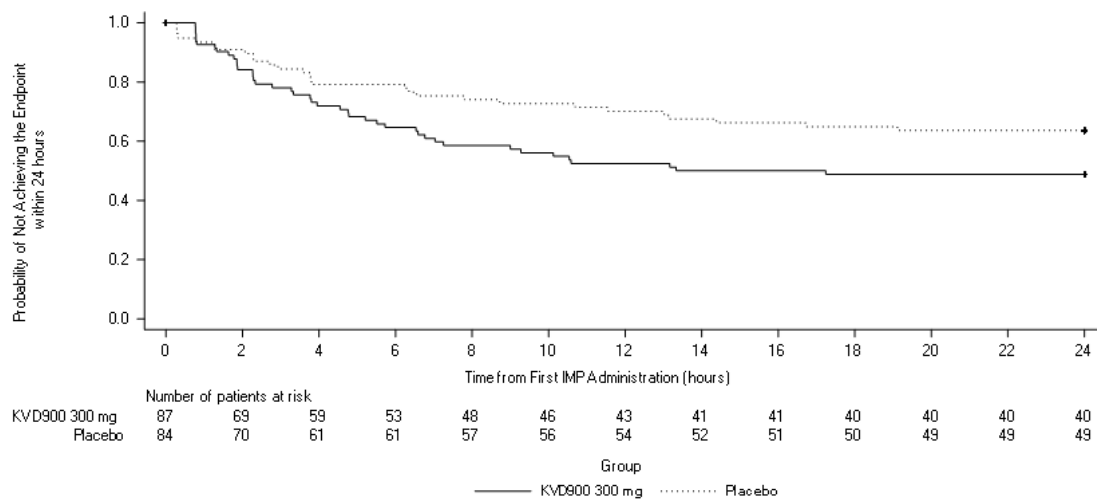


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline.

4.3.1.3.1.5.13 Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala

Tabelle 4-65: Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 12 h	25 (28,7) / 62 (71,3)	NE [NE; NE]	15 (17,9) / 69 (82,1)	NE [NE; NE]	1,81 [0,93; 3,54] 0,0988
Innerhalb von 24 h	33 (37,9) / 54 (62,1)	NE [15,13; NE]	23 (27,4) / 61 (72,6)	NE [NE; NE]	1,76 [1,00; 3,11] 0,1162
<p>a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.</p> <p>b: Das <i>Hazard Ratio</i> und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.</p> <p>c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline PGI-S-Kategorie (keine oder mild; moderat; schwer und sehr schwer)</p> <p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; NE: Nicht anwendbar</p>					

Innerhalb von 12 h kommt es bei 28,7 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken zu einer Verringerung des VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala gegenüber von 17,9 % der Attacken, die mit Placebo behandelt wurden. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Sebetralstat sowohl nach 12 h als auch nach 24 h (Tabelle 4-65).

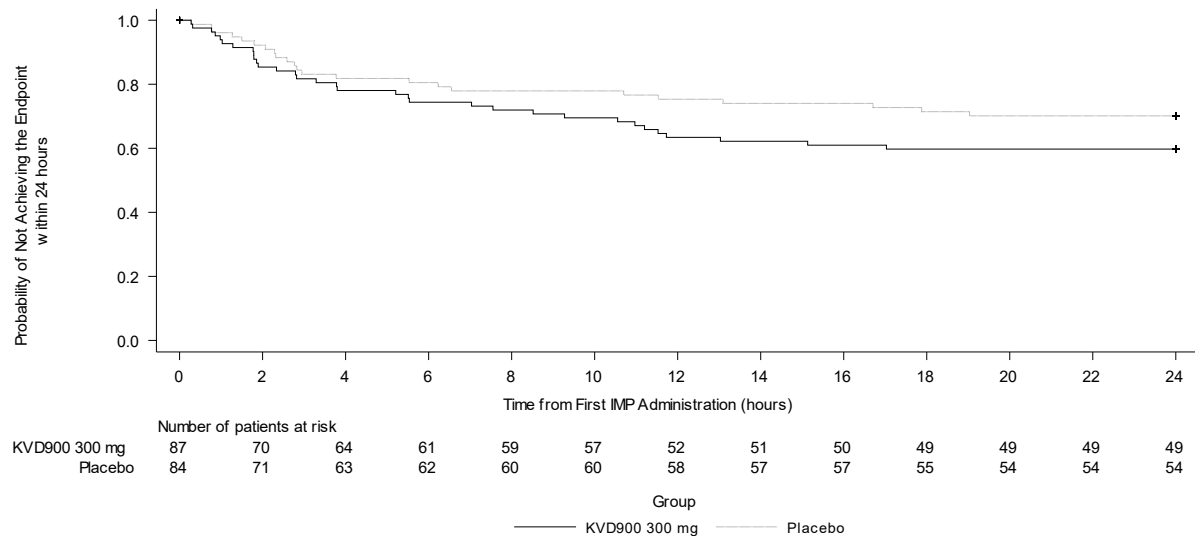


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala.

4.3.1.3.1.5.14 Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala

Tabelle 4-66: Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 12 h	21 (24,1) / 66 (75,9)	NE [NE; NE]	15 (17,9) / 69 (82,1)	NE [NE; NE]	1,52 [0,77; 3,00] 0,2960
Innerhalb von 24 h	23 (26,4) / 64 (73,6)	NE [NE; NE]	19 (22,6) / 65 (77,4)	NE [NE; NE]	1,34 [0,72; 2,51] 0,4472

a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken.

Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.

b: Das *Hazard Ratio* und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.

c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline PGI-S-Kategorie (keine oder mild; moderat; schwer und sehr schwer)

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; NE: Nicht anwendbar

Innerhalb von 12 h kommt es bei 24,1 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala gegenüber von 17,9 % der Attacken, die mit Placebo behandelt wurden. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Sebetralstat sowohl nach 12 h als auch nach 24 h (Tabelle 4-66).

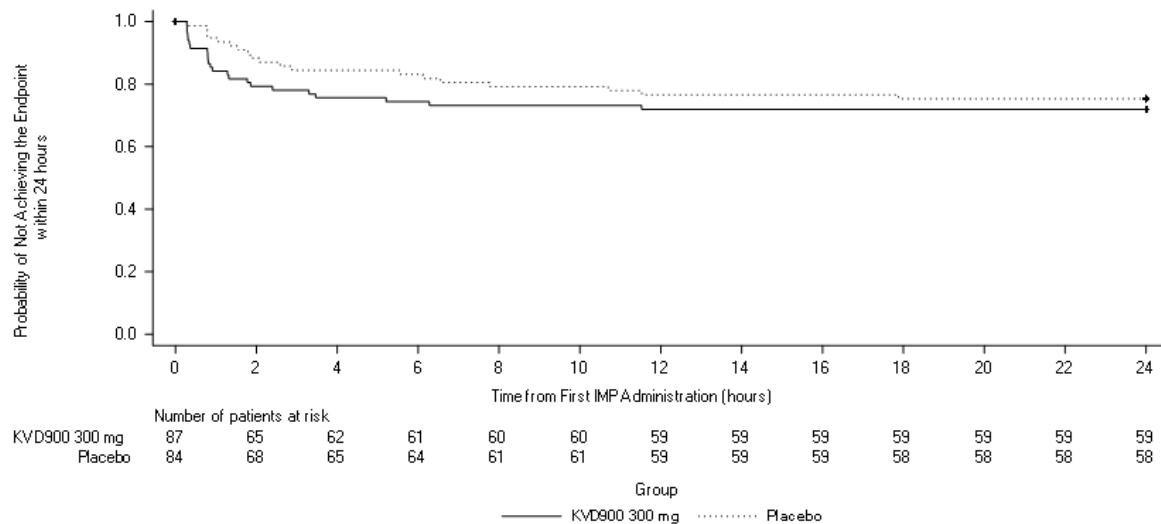


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala.

4.3.1.3.1.5.15 Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala

Tabelle 4-67: Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 12 h	23 (26,4) / 64 (73,6)	NE [NE; NE]	14 (16,7) / 70 (83,3)	NE [NE; NE]	1,90 [0,95; 3,77] 0,1413
Innerhalb von 24 h	25 (28,7) / 62 (71,3)	NE [NE; NE]	20 (23,8) / 64 (76,2)	NE [NE; NE]	1,45 [0,79; 2,68] 0,4454

a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken.
Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.

b: Das *Hazard Ratio* und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.

c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline PGI-S-Kategorie (keine oder mild; moderat; schwer und sehr schwer)

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; NE: Nicht anwendbar

Innerhalb von 12 h kommt es bei 26,4 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken zu einer Verringerung der Hautschmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala gegenüber von 16,7 % der Attacken, die mit Placebo behandelt wurden. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Sebetralstat sowohl nach 12 h als auch nach 24 h (Tabelle 4-67).

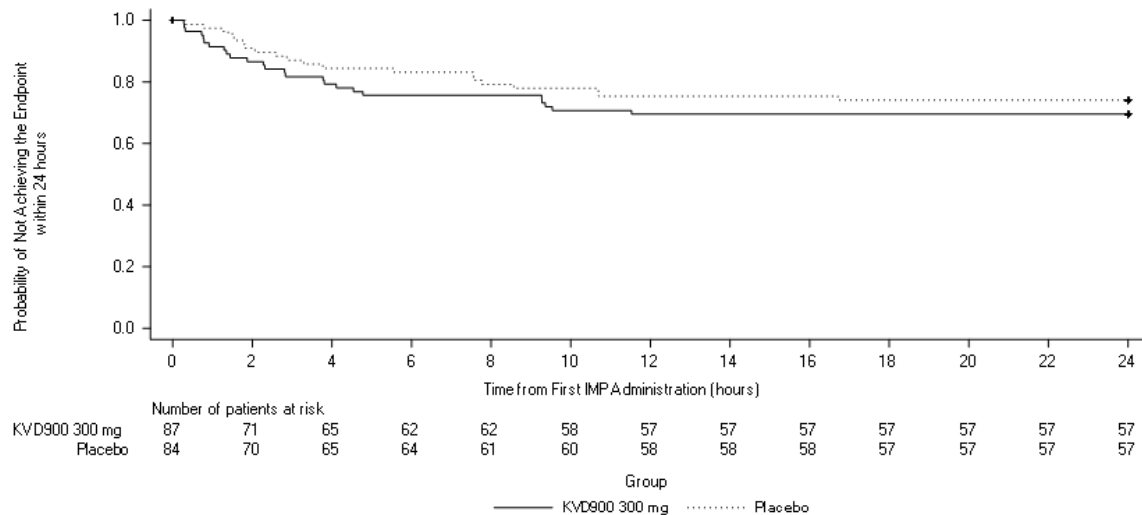


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala.

4.3.1.3.1.5.16 Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala

Tabelle 4-68: Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 12 h	34 (39,1) / 53 (60,9)	NE [6,09; NE]	19 (22,6) / 65 (77,4)	NE [NE; NE]	1,93 [1,08; 3,45] 0,0286
Innerhalb von 24 h	40 (46,0) / 47 (54,0)	NE [6,60; NE]	27 (32,1) / 57 (67,9)	NE [NE; NE]	1,70 [1,01; 2,87] 0,0556

a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken.

Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.

b: Das *Hazard Ratio* und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.

c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline PGI-S-Kategorie (keine oder mild; moderat; schwer und sehr schwer)

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; NE: Nicht anwendbar

Innerhalb von 12 h kommt es bei 39,1 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken zu einer Verringerung der Hautschwellung gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala gegenüber von 22,6 % der Attacken, die mit Placebo behandelt wurden. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Sebetralstat nach 12 h (Tabelle 4-68). Auch nach 24 h besteht ein numerischer Vorteil zugunsten von Sebetralstat.

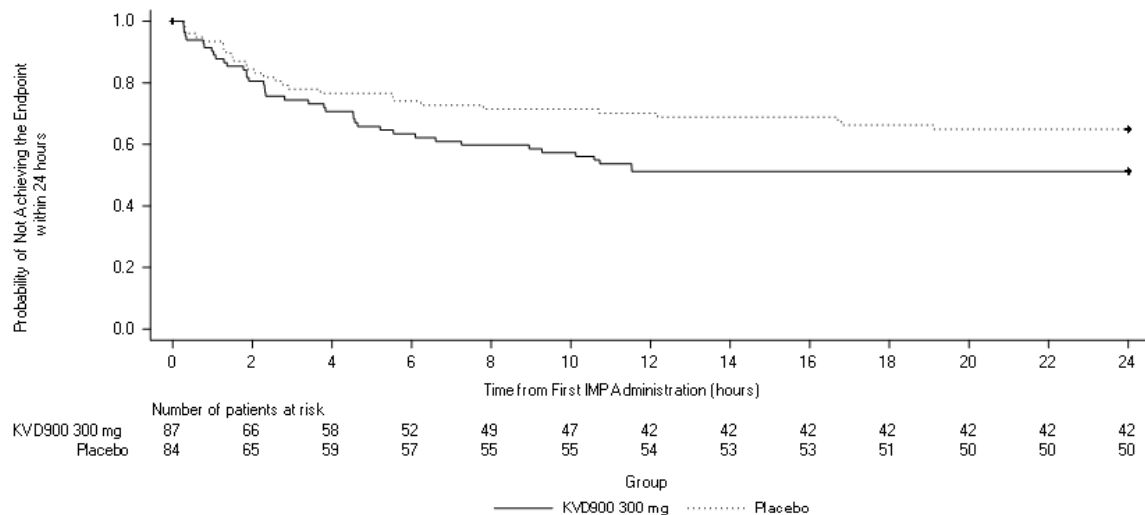


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala.

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.

Nicht zutreffend, es liegt nur eine RCT vor.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie KONFIDENT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.6 Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation

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

Studie	Operationalisierung
KONFIDENT	<p>Handelte es sich nicht um eine laryngeale Attacke, konnten Patienten mindestens 3 Stunden nach Anwendung der ersten Dosis der Studienmedikation eine zweite Dosis einnehmen, wenn sie die Attacke für schwer genug erachtet haben. Sollten die Symptome weiterhin als schwer erachtet werden, konnten die Patienten nach einer weiteren Stunde ihre gewöhnliche konventionelle Akuttherapie anwenden. Die Gründe für die Verwendung einer zweiten Dosis bzw. von konventionellen Akuttherapien wurden nicht erhoben. Bei laryngealen Attacken konnten die Patienten jederzeit bei schwerer werden der Attacke oder bei hohem Schweregrad der Attacke eine zweite Dosis der Studienmedikation einnehmen oder ihre konventionelle Akuttherapie. Es wurde sowohl die Anzahl der verwendeten zweiten Dosen/konventionellen Akuttherapien sowie die Zeit bis zu deren Verwendung erfasst und dargestellt.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl und Anteil der Attacken mit einer zweiten Dosis der Studienmedikation innerhalb von 4h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration Zeit bis zur Anwendung einer zweiten Dosis der Studienmedikation innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration

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 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie KONFIDENT handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren. Da Sebetralstat für die Behandlung von akuten HAE-Attacken, welche unvorhersehbar auftreten

können, zugelassen ist, wurden für die Auswertungen der Endpunkte nur die behandelten Attacken einbezogen bzw. die Patienten betrachtet, bei denen eine Attacke mit der Studienmedikation behandelt werden musste. Da alle behandelten Attacken in die Auswertung einfließen, unabhängig davon, ob bei dem einzelnen Patienten die drei angedachten Attacken aufgetreten sind, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Für die Studie KONFIDENT wird für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.6.1 Anzahl und Anteil der Attacken mit einer zweiten Dosis der Studienmedikation innerhalb von 4h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration

Tabelle 4-70: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer zweiten Dosis der Studienmedikation innerhalb von 4h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 % KI]	RR [95 % KI]	OR [95 % KI]	p-Wert
Innerhalb von 4 h	14/87 (16,1)	27/84 (32,1)	-16,05 [-30,79; -1,11]	0,50 [0,26; 0,94]	0,40 [0,18; 0,89]	0,0143
Innerhalb von 8 h	21/87 (24,1)	35/84 (41,7)	-17,53 [-32,00; -2,49]	0,58 [0,34; 0,94]	0,45 [0,22; 0,90]	0,0149
Innerhalb von 12 h	26/87 (29,9)	41/84 (48,8)	-18,92 [-33,12; -3,71]	0,61 [0,39; 0,94]	0,45 [0,23; 0,88]	0,0115
Innerhalb von 24 h	29/87 (33,3)	42/84 (50,0)	-16,67 [-31,04; -1,39]	0,67 [0,45; 0,97]	0,50 [0,26; 0,97]	0,0275
Innerhalb von 48 h	32/87 (36,8)	43/84 (51,2)	-14,41 [-28,98; 0,90]	0,72 [0,49; 1,02]	0,55 [0,29; 1,07]	0,0584
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Patienten, welche die Studie verlassen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum. Attacken mit einer zweiten Dosis der Studienmedikation aber fehlender Zeitangabe gelten als Attacke mit einem Event nach 12 Stunden.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden aus der logistischen Regression abgeleitet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

Innerhalb von 4 Stunden nahmen 16,1 % der mit Sebetralstat behandelten Patienten eine zweite Dosis der Studienmedikation ein gegenüber von 32,1 % der Patienten, die Placebo eingenommen haben. Es besteht ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat. Dieser Unterschied zeigt sich auch bis einschließlich 24 h nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation (Tabelle 4-70). Nach 48 h zeigt sich ein numerischer Vorteil von Sebetralstat mit einem Anteil bei 36,8 % gegenüber von 51,2 % nach Behandlung mit Placebo.

4.3.1.3.1.6.2 Zeit bis zur Anwendung einer zweiten Dosis der Studienmedikation innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration

Tabelle 4-71: Zeit bis zur Anwendung einer zweiten Dosis der Studienmedikation innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 12 h	26 (29,9) / 61 (70,1)	NE [NE; NE]	41 (48,8) / 43 (51,2)	12,00 [4,75; NE]	0,46 [0,27; 0,77] 0,0085
Innerhalb von 24 h	29 (33,3) / 58 (66,7)	NE [NE; NE]	42 (50,0) / 42 (50,0)	24,00 [4,75; NE]	0,50 [0,30; 0,82] 0,0164

a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken.
Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Verlassen der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Verlassens zensiert. Attacken mit einer Verwendung von konventionellen Akuttherapien vor Anwendung der zweiten Dosis Studienmedikation wurden zum Zeitpunkt der Verwendung der konventionellen Therapie zensiert.

b: Das *Hazard Ratio* und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.

c: Log-Rank p-Wert

HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; NE: Nicht anwendbar

Innerhalb von 12 h nahmen 29,9 % der mit Sebetralstat behandelten Patienten eine zweite Dosis Studienmedikation gegenüber von 48,8 % der mit Placebo behandelten Patienten ein. Es besteht ein statistisch signifikanter beträchtlicher Unterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat (Tabelle 4-71). Dieser Unterschied bleibt auch nach 24 h bestehen.

In der OLE KONFIDENT-S wurden nur 19,8 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken innerhalb von 12 h mit einer zweiten Dosis behandelt. Insgesamt wurde der primäre Endpunkt bei 94 % der Attacken mit nur einer Dosis erreicht [4]. Damit wurden deutlich weniger HAE-Attacken in der Extensionsstudie mit einer zweiten Dosis Sebetralstat behandelt, als es noch in KONFIDENT der Fall war. Dies kann mit dem Wissen, dass die Attacke nicht mit Placebo behandelt wurde und dem allgemein nun bestehenden Vertrauen in die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebetralstat erklärt werden.

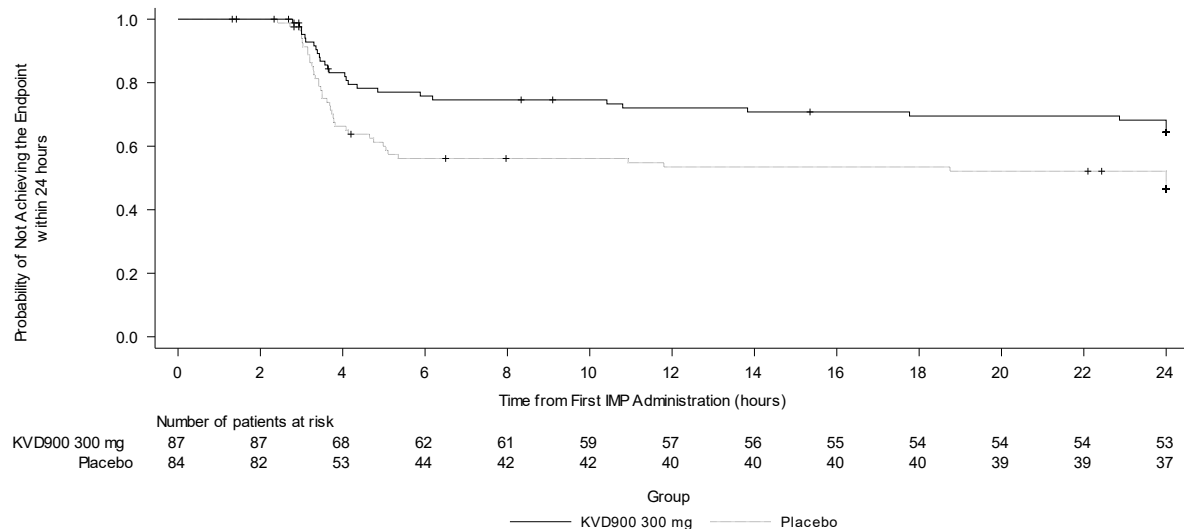


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Anwendung einer zweiten Dosis der Studienmedikation.

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.

Nicht zutreffend, es liegt nur eine RCT vor.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie KONFIDENT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.7 Verwendung von konventionellen Therapien

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

Studie	Operationalisierung
KONFIDENT	<p>Handelte es sich nicht um eine laryngeale Attacke, konnten Patienten mindestens 3 Stunden nach Anwendung der ersten Dosis der Studienmedikation eine zweite Dosis einnehmen, wenn sie die Attacke für schwer genug erachtet haben. Sollten die Symptome weiterhin als schwer erachtet werden, konnten die Patienten nach einer weiteren Stunde ihre gewöhnliche konventionelle Akuttherapie anwenden. Die Gründe für die Verwendung einer zweiten Dosis bzw. von konventionellen Akuttherapien wurden nicht erhoben. Bei laryngealen Attacken konnten die Patienten jederzeit bei schwerer werden der Attacke oder bei hohem Schweregrad der Attacke eine zweite Dosis der Studienmedikation einnehmen oder ihre konventionelle Akuttherapie. Es wurde sowohl die Anzahl der verwendeten zweiten Dosen/konventionellen Akuttherapien sowie die Zeit bis zu deren Verwendung erfasst und dargestellt.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zur Anwendung von konventionellen Therapien innerhalb von 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration der Studienmedikation

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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verwendung von konventionellen Therapien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie KONFIDENT handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren. Da Sebetralstat für die Behandlung von akuten HAE-Attacken, welche unvorhersehbar auftreten können, zugelassen ist, wurden für die Auswertungen der Endpunkte nur die behandelten Attacken einbezogen bzw. die Patienten betrachtet, bei denen eine Attacke mit der

Studienmedikation behandelt werden musste. Da alle behandelten Attacken in die Auswertung einfließen, unabhängig davon, ob bei dem einzelnen Patienten die drei angedachten Attacken aufgetreten sind, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Für die Studie KONFIDENT wird für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

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

4.3.1.3.1.7.1 Zeit bis zur Anwendung von konventionellen Therapien innerhalb von 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration der Studienmedikation

Tabelle 4-73: Zeit bis zur Anwendung von konventionellen Therapien innerhalb von 4 h, 8 h, 12 h, 24 h und 48 h nach erster Administration der Studienmedikation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 4 h	6 (6,9) / 81 (93,1)	NE [NE; NE]	7 (8,3) / 77 (91,7)	NE [NE; NE]	0,83 [0,28; 2,48] 0,7250
Innerhalb von 8 h	10 (11,5) / 77 (88,5)	NE [NE; NE]	20 (23,8) / 64 (76,2)	NE [NE; NE]	0,44 [0,20; 0,96] 0,0364
Innerhalb von 12 h	14 (16,1) / 73 (83,9)	NE [NE; NE]	21 (25,0) / 63 (75,0)	NE [NE; NE]	0,55 [0,27; 1,11] 0,1322
Innerhalb von 24 h	20 (23,0) / 67 (77,0)	NE [NE; NE]	27 (32,1) / 57 (67,9)	NE [NE; NE]	0,61 [0,34; 1,11] 0,1445
Innerhalb von 48 h	24 (27,6) / 63 (72,4)	NE [NE; NE]	30 (35,7) / 54 (64,3)	NE [NE; NE]	0,66 [0,38; 1,14] 0,1881
<p>a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die nicht in der angegebenen Zeit nicht mit konventionellen Akuttherapien behandelt wurden, gelten als rechtszensiert. Bei Verlassen der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Verlassens zensiert. b: Das Hazard Ratio und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet. c: Log-Rank p-Wert HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis</p>					

Innerhalb von 8 h kommt es bei 11,5 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken zu der Anwendung von konventionellen Akuttherapien gegenüber von 23,8 % der Attacken, die mit Placebo behandelt wurden. Es besteht ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat (Tabelle 4-73). An den folgenden Zeitpunkten von 12 h bis 48 h zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Sebetralstat.

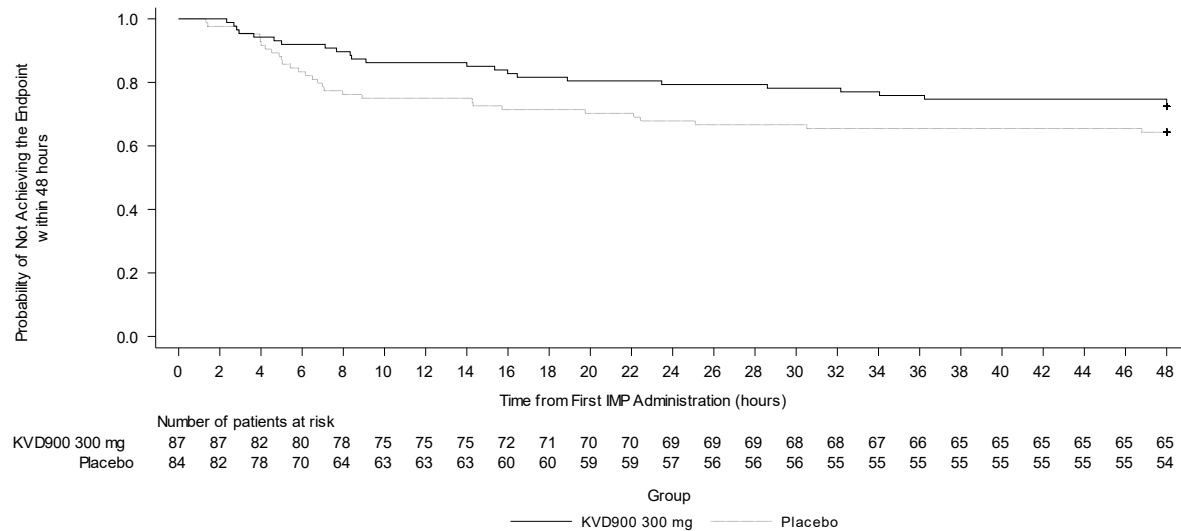


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Anwendung von konventionellen Therapien.

Tabelle 4-74: Unterstützende Langzeitdaten der Zeit bis zur Anwendung von konventionellen Therapien innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration der Studienmedikation (KONFIDENT-S)

Zeit	Sebetralstat (N = 1706)	
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]
Innerhalb von 12 h	96 (5,6) / 1610 (94,4)	N.A.
Innerhalb von 24 h	138 (8,1) / 1568 (91,9)	N.A.
a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Ereignis erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert. KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; N.A.: Nicht berechnet		

In der OLE KONFIDENT-S wurde nur bei einem Anteil von 5,6 % aller Attacken innerhalb von 12 h konventionelle Akuttherapien angewandt. Dieser Anteil stieg innerhalb von 24 h nur gering auf 8,1 % an. Damit wurden deutlich weniger HAE-Attacken in der Extensionsstudie

mit konventionellen Akuttherapien behandelt, als es noch in KONFIDENT der Fall war. Dies kann mit dem Wissen, dass die Attacke nicht mit Placebo behandelt wurde und dem allgemein nun bestehenden Vertrauen in die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebetralstat erklärt 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.

Nicht zutreffend, es liegt nur eine RCT vor.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie KONFIDENT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KONFIDENT	<p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches unerwünschte medizinische Ereignis. Dieses muss nicht zwingend kausal mit der Therapie in Verbindung stehen. In der Studie KONFIDENT wurden die UEs ab erster Administration des Prüfpräparats bis zur letzten Studienvisite bzw. des Beendens der Behandlung aufgezeichnet.</p> <p>Ein UE wurde der bei der letzten HAE-Attacke und damit der letzten angewandten Studienmedikation zugeordnet. Ferner wurden sie weiter als UE, die während der Behandlung auftraten, definiert, wenn diese innerhalb von 48 h nach Administration des Prüfpräparats auftraten. Fortlaufende UEs wurden auch nach der letzten Studienvisite bis zu deren Auflösung weiterbeobachtet oder bis diese als chronisch eingestuft wurden. Wenn möglich, wurden Anzeichen und Symptome, die auf ein und dieselbe zugrundeliegende Pathologie hinweisen, als ein zusammenhängendes Event angesehen. Bei einer Zunahme der Stärke eines UE wurde dieses als neues UE aufgezeichnet.</p> <p>Als schwerwiegendes UE (SUE) waren Ereignisse definiert, die</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führten, • lebensbedrohlich waren, • zur Hospitalisierung führten oder eine bestehende Hospitalisierung verlängerten, • mit einer relevanten Behinderung oder Beeinträchtigung endeten, • einen Geburtsdefekt oder eine genetische Anomalie darstellten oder • ein medizinisch wichtiges Ereignis darstellten <p>SUE wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur letzten Studienvisite bzw. des Beendens der Behandlung aufgezeichnet.</p> <p><u>Darstellung im Dossier</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate aller UE • Gesamtrate der UE nach Schweregrad • Gesamtrate der OT-UE • Gesamtrate der SUE • Gesamtrate der UE, die zum Therapieabbruch führen • Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) • UE nach SOC und PT, sofern die in der Dossievorlage beschriebenen Kriterien erfüllt sind
KONFIDENT-S	Siehe KONFIDENT.
OT: on-treatment; PT: Preferred Term (nach MedDRA); SOC: System-Organ-Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials der unerwünschten Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie KONFIDENT handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal verblindet waren. Da Sebetralstat für die Behandlung von akuten HAE-Attacken, welche unvorhersehbar auftreten können, zugelassen ist, wurden für die Auswertungen der Endpunkte nur die behandelten Attacken einbezogen bzw. die Patienten betrachtet, bei denen eine Attacke mit der Studienmedikation behandelt werden musste. Da alle behandelten Attacken in die Auswertung einfließen, unabhängig davon, ob bei dem einzelnen Patienten die drei angedachten Attacken aufgetreten sind, ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere mögliche Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. Für die Studie KONFIDENT wird für diesen Endpunkt daher von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen.

Das Verzerrungspotential der unterstützend dargestellten Studie KONFIDENT-S ist bereits auf Studienebene als hoch einzustufen, somit erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene.

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

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.

4.3.1.3.1.8.1 Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (Todesfälle, UE, schwere UE, schwerwiegende UE und Therapieabbrüche)

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, nicht-schwere UE, schwere UE, SUE, OT-UE, nicht-schwere OT-UE, schwere OT-UE, OT-SUE Therapieabbrüche aufgrund von UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

KONFIDENT	Sebetralstat (N = 86)	Placebo (N = 83)	Effektschätzer			
	n (%)	n (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtrate UE	17 (19,8)	17 (20,5)	-0,71 [-13,16; 11,62]	0,97 [0,51; 1,82]	0,96 [0,42; 2,18]	0,9081
Gesamtrate nicht-schwere UE	16 (18,6)	17 (20,5)	-1,88 [-14,19; 10,40]	0,91 [0,47; 1,73]	0,89 [0,38; 2,04]	0,7589
Gesamtrate schwere UE	1 (5,8)	0	NE	NE	NE	NE
Gesamtrate SUE	1 (5,8)	0	NE	NE	NE	NE
Gesamtrate OT-UE	5 (5,8)	10 (12,0)	-6,23 [-16,22; 2,68]	0,48 [0,12; 1,36]	0,45 [0,12; 1,54]	0,1555
Gesamtrate nicht-schwere OT-UE	5 (5,8)	10 (12,0)	-6,23 [-16,22; 2,68]	0,48 [0,12; 1,36]	0,45 [0,12; 1,54]	0,1555
Gesamtrate schwere OT-UE	0	0	NE	NE	NE	NE
Gesamtrate OT-SUE	0	0	NE	NE	NE	NE
Gesamtrate UESI*	0	0	NE	NE	NE	NE
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0	0	NE	NE	NE	NE

*Es wurden keine UESI für die Studie KONFIDENT definiert.

Die Analysen beruhen auf der Safety-Population. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.

N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; NE: Nicht anwendbar; OR: *Odds Ratio*; OT-UE: *On treatment* unerwünschtes Ereignis; OT-SUE: *On treatment* schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis;

UESI: Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

Die Raten für die UE, nicht-schwerwiegende UE, SUE, on-treatment UE sowie nicht-schwerwiegende on-treatment UE liegen in der Studie KONFIDENT in vergleichbaren Größenordnungen zwischen beiden Studienmedikationen vor. Es traten keine on-treatment SUE oder Therapieabbrüche aufgrund von UE auf (Tabelle 4-77). Das Nebenwirkungsprofil von Sebetralstat und Placebo waren vergleichbar.

Es traten keine SOC auf, die bei mindestens 10 % der Patienten vorkamen. Daher muss im Folgenden keine Auflistung nach SOC und PT erfolgen. Dennoch werden die SOC aus den Studien KONFIDENT und KONFIDENT-S deskriptiv in den folgenden Tabellen aufgeführt. Insgesamt traten UEs in den verschiedenen SOCs nur selten auf und waren nicht unterschiedlich zwischen Sebetralstat und Placebo. (Tabelle 4-78). Die UEs standen nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation selbst.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die UEs nach SOC aus der Studie KONFIDENT

System Organ Class	Sebetralstat (N = 86)	Placebo (N = 83)
	n (%)	n (%)
Augenerkrankungen	0	1 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (4,7)	4 (4,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,2)	1 (1,2)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,2)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (4,7)	5 (6,0)
Untersuchungen	2 (2,3)	2 (2,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (2,3)	1 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,2)	3 (3,6)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,2)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	1 (1,2)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	2 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	1 (1,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (1,2)	2 (2,4)
N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis		

Tabelle 4-79: Ergebnisse für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE, nicht-schwere UE, schwere UE, SUE, OT-UE, nicht-schwere OT-UE, schwere OT-UE, OT SUE Therapieabbrüche aufgrund von UE) aus weiteren Untersuchungen (KONFIDENT-S)

KONFIDENT-S	Rollover		Kein Rollover		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Gesamtrate UE	60	38 (63,3)	74	36 (48,6)	134	74 (55,2)
Gesamtrate nicht-schwere UE	60	29 (48,3)	74	33 (44,6)	134	62 (46,3)
Gesamte schwere UE	60	9 (15,0)	74	3 (4,1)	134	12 (9,0)
Gesamtrate SUE	60	7 (11,7)	74	2 (2,7)	134	9 (6,7)
Gesamtrate OT-UE^a	60	19 (31,7)	74	22 (29,7)	134	41 (30,6)
Gesamtrate nicht-schwere OT-UE^a	60	15 (25,0)	74	18 (24,3)	134	33 (24,6)
Gesamtrate schwere OT-UE	60	2 (3,3)	74	1 (1,4)	134	3 (2,2)
Gesamtrate OT-SUE	60	2 (3,3)	74	1 (1,4)	134	3 (2,2)
Gesamtrate UESI*						
Therapieabbrüche aufgrund von UE	60	4 (6,7)	74	1 (1,4)	134	5 (3,7)
a: <i>On-treatment</i> ist hier definiert als innerhalb von 3 Tagen nach Einnahme der Studienmedikation.						
*UESI wurden im Rahmen der Studie KONFIDENT-S nicht erhoben.						
OT: <i>on-treatment</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse						

In der Studie KONFIDENT-S traten bei ca. 55 % der Patienten UE auf, bei 31 % der Patienten traten die UE innerhalb von 3 Tagen nach Einnahme der Studienmedikation auf. 6,7 % der UE waren schwerwiegend, nur eine neun der schweren UE oder schweren OT-UE wurde als mit der Studienmedikation zusammenhängend angesehen (Diarrhö). Es traten bei 9 Attacken schwerwiegende UE auf, die vom Studienarzt als von der Studienmedikation unabhängig angesehen wurden (Tabelle 4-79). Fünf der Patienten (3,7 %) brachen die Studie aufgrund von UE ab (Tabelle 4-80).

4.3.1.3.1.8.2 Therapieabbrüche nach Abbruchgrund

Kein Patient hat die Studie KONFIDENT abgebrochen.

Tabelle 4-80: Therapieabbrüche nach Abbruchgrund in der Studie KONFIDENT-S

KONFIDENT-S	<i>Rollover</i>		<i>Kein Rollover</i>		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Übelkeit	60	1 (1,7)	74	1 (1,4)	134	2 (1,5)
Erbrechen	60	1 (1,7)	74	0	134	1 (0,7)
Untersuchungen						
ALT erhöht	60	1 (1,7)	74	0	134	1 (0,7)
Erkrankung des Nervensystems						
Intrakranielle Raumforderung	60	1 (1,7)	74	0	134	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Brennendes Gefühl auf der Haut	60	1 (1,7)	74	0	134	1 (0,7)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis						

Die Studie KONFIDENT-S wurde von 5 der 134 Patienten (3,6 %) aufgrund von UE abgebrochen (Tabelle 4-80). Es kam bei 2 Patienten zu Übelkeit (1,5 %). Darüber hinaus trat bei jeweils einem Patienten Erbrechen, ein erhöhtes ALT, eine intrakranielle Raumforderung oder ein brennendes Gefühl auf der Haut auf. Das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit und dem brennenden Gefühl auf der Haut wurde durch den Studienarzt mit der Studienmedikation im Zusammenhang gesehen.

4.3.1.3.1.8.3 UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 % bzw. 10 Patienten in einem Studienarm auftraten)

In der Studie KONFIDENT traten keine UE auf, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm vorkamen.

Im Folgenden werden unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten der Studie KONFIDENT-S auftraten, dargestellt. Da es sich um eine unkontrollierte Studie handelt, wurden alle Patienten mit Sebetralstat behandelt.

Tabelle 4-81: UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 10 % bzw. 10 Patienten in einem Studienarm auftraten) in der Studie KONFIDENT-S

KONFIDENT-S	<i>Rollover</i>		<i>Kein Rollover</i>		Total	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Nasopharyngitis	60	11 (18,3)	74	9 (12,2)	134	20 (14,9)
COVID-19	60	7 (11,7)	74	6 (8,1)	134	13 (9,7)
Infektion der oberen Atemwege	60	7 (11,7)	74	6 (8,1)	134	13 (9,7)
Harnwegsinfektion	60	5 (8,3)	74	1 (1,4)	134	6 (4,5)
Influenza	60	3 (5,0)	74	2 (2,7)	134	5 (3,7)
Virale Infektion der oberen Atemwege	60	2 (3,3)	74	3 (4,1)	134	5 (3,7)
Bronchitis	60	2 (3,3)	74	1 (1,4)	134	3 (2,2)
Staphylokokkenpharyngitis	60	2 (3,3)	74	1 (1,4)	134	3 (2,2)
Erkrankung des Nervensystems						
Kopfschmerzen	60	8 (13,3)	74	7 (9,5)	134	15 (11,2)
Migräne	60	4 (6,7)	74	1 (1,4)	134	5 (3,7)
N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis						

In der Studie KONFIDENT-S traten insgesamt wenige und keine unerwarteten UEs auf (Tabelle 4-81).

4.3.1.3.1.8.4 Schwerwiegende UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % bzw. mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten in einem Studienarm auftraten)

In den Studien KONFIDENT und KONFIDENT-S traten keine SUE auf, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm vorkamen.

4.3.1.3.1.8.5 Schwere UE nach SOC und PT (UE, die bei mindestens 5 % bzw. mindestens 10 Patienten in einem Studienarm auftraten in einem Studienarm auftraten)

In den Studien KONFIDENT und KONFIDENT-S traten keine schweren UE auf, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm vorkamen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie KONFIDENT vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Die Subgruppenanalysen wurden entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt. Um einzelne Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, wird zunächst eine Prüfung des Interaktions-p-Wertes vorgenommen. Es muss jedoch bedacht werden, dass gemäß der Definition des p-Wertes bis zu 5 % der Interaktionstests ein falsch-positives Ergebnis aufweisen können. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalyse in einem weiteren Schritt hinsichtlich ihrer Plausibilität geprüft. Auch dies kann zu einem Ungleichgewicht und infolgedessen zu einem falsch positiven Ergebnis für die Subgruppeninteraktion führen.

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, wenn aus jeder Subgruppenausprägung mindestens 10 Patienten und zusätzlich mindestens 10 Ereignisse in mindestens einer der Subgruppenausprägungen für binäre Endpunkte und Sicherheitsendpunkte in die Analyse eingehen. Um der besonderen Relevanz der Subgruppenanalysen für binäre und Ereigniszeitanalysen aus Sicht des IQWiG Rechnung zu tragen, wurden diese Analysen durchgeführt. Für die Sicherheitsendpunkte gilt für die UE nach SOC und PT zusätzlich, dass diese nur dargestellt werden müssen, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Dieses Kriterium wurde in der Studie KONFIDENT nicht erreicht.

In den folgenden Abschnitten werden nur die Auswertungen der Subgruppen mit einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ im Detail beschrieben. Die Auswertungen der Subgruppen mit einem Interaktions-p-Wert von $\geq 0,05$ befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-82: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

KONFIDENT								
	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region (Variante 1)	Region (Variante 2)	Prophylaxe-Status (Variante 1)	Prophylaxe-Status (Variante 2)	Attacken Schwere (PGL-S)
Endpunkt								
Mortalität								
Todesfälle	*	*	*	*	*	*	*	*
Morbidität								
PGL-C								
Score über die Zeit	○	○	○	○	○	○	○	○
Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptom-verbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“	○	○	○	○	○	○	○	○
Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptom-verbesserung definiert als mindestens „besser“	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“	●	●	●	●	●	●	●	●
Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome definiert als mindestens „ein wenig schlechter“	○	○	○	○	○	○	○	○
PGL-S								
Score über die Zeit	○	○	○	○	○	○	○	○
Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“	○	○	○	○	○	○	○	○
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung der Attacken-Schwere	○	○	○	○	○	○	○	○

KONFIDENT								
	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region (Variante 1)	Region (Variante 2)	Prophylaxe-Status (Variante 1)	Prophylaxe-Status (Variante 2)	Attacken Schwere (PGL-S)
Endpunkt								
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Steigerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit zur Auflösung der Attacke, definiert als „keine“	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
GA-NRS								
Score über die Zeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 2 Punkte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 3 Punkte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 4 Punkte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 5 Punkte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Composite VAS								
Score über die Zeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

KONFIDENT								
Endpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region (Variante 1)	Region (Variante 2)	Prophylaxe-Status (Variante 1)	Prophylaxe-Status (Variante 2)	Attacken Schwere (PGL-S)
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Abdominale Schmerzen)	○	○	○	○	○	○	○	○
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschmerzen)	○	○	○	○	○	○	○	○
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschwellungen)	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 50 % zur Baseline	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zu einer Verbesserung des VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit								
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. *Es traten keine Todesfälle in der Studie KONFIDENT auf.</p> <p>Es werden nur Subgruppen mit mindestens 10 Patienten in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sowie bei binären Endpunkten mit mindestens 10 Ereignissen in einer der Subgruppenausprägungen dargestellt.</p>								

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-83 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-83: Ergebnis des Interaktionsterms (p-Wert) der Subgruppenanalysen je Endpunkt (KONFIDENT)

KONFIDENT									
Endpunkt	Zeitpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region (Variante 1)	Region (Variante 2)	Prophylaxe-Status (Variante 1)	Prophylaxe-Status (Variante 2)	Angriffe Schwere (PGI-S)
Mortalität									
Todesfälle	-	*	*	*	*	*	*	*	*
Morbidität									
PGI-C									
Score über die Zeit	Total	0,1645	0,0001	**	0,1257	0,0002	<0,0001	**	<0,0001
Anzahl und Anteil der Angriffe mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im	2 h	0,4905	0,3194	**	0,1172	0,2771	0,8093	**	0,5117
	4 h	0,2420	0,6051	**	0,4247	0,3916	0,7569	**	0,2284
	6 h	0,1821	0,6278	**	0,5959	0,4379	0,9679	**	0,4433
	8 h	0,1323	0,5275	**	0,9720	0,7106	0,6068	**	0,3436
	10 h	0,0911	0,7319	**	0,7675	0,9557	0,3138	**	0,4631
	12 h	0,0257	0,7206	**	0,7652	0,9582	0,3882	**	0,6022
	24 h	0,0138	NE	**	0,8261	0,8324	0,8682	**	0,7163
	48 h	0,0080	NE	**	0,9546	0,9228	0,9753	**	0,6507
Anzahl und Anteil der Angriffe mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“	2 h	0,9044	0,1696	**	0,5024	NE	0,2657	**	NE
	4 h	0,4140	0,9428	**	0,2336	0,2999	0,0416	**	0,6119
	6 h	0,3104	0,8835	**	0,2937	0,2784	0,0708	**	0,7295
	8 h	0,3825	0,7652	**	0,6379	0,4714	0,0877	**	0,3918
	10 h	0,3569	0,6366	**	0,5303	0,1554	0,2781	**	0,3907
	12 h	0,1696	0,3781	**	0,5170	0,1417	0,2987	**	0,2969
	24 h	0,0331	0,4924	**	0,9676	0,5910	0,1806	**	0,4581
	48 h	0,0116	0,5577	**	0,9715	0,9523	0,1536	**	0,5237
Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“	1 h	0,4003	0,5639	**	1	NE	0,6725	**	NE
	2 h	0,5184	0,1969	**	0,0941	0,1869	0,7716	**	0,6078
	4 h	0,3448	0,3234	**	0,1988	0,2728	0,9014	**	0,3733
	6 h	0,3139	0,3545	**	0,2850	0,3751	0,7110	**	0,5113
	8 h	0,2092	0,2522	**	0,4434	0,5382	0,3935	**	0,3853
	10 h	0,1726	0,4518	**	0,4756	0,6990	0,2146	**	0,4068
	12 h	0,1481	0,6653	**	0,5443	0,7209	0,1935	**	0,4181

KONFIDENT									
Endpunkt	Zeitpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region (Variante 1)	Region (Variante 2)	Prophylaxe-Status (Variante 1)	Prophylaxe-Status (Variante 2)	Attacken Schwere (PGL-S)
	24 h	0,0691	0,5751	**	0,3969	0,6367	0,4134	**	0,5806
Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“	12 h	0,2498	0,4457	**	0,5168	0,2315	0,0627	**	0,3793
	24 h	0,0693	0,3335	**	0,7750	0,2669	0,0120	**	0,2491
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome definiert als mindestens „ein wenig schlechter“	12 h	0,1399	0,8074	**	0,6273	0,7149	0,2833	**	0,6332
	24 h	0,1001	0,6335	**	0,7484	0,9082	0,2430	**	0,5398
PGL-S									
Score über die Zeit	Total	0,0247	<0,0001	**	<0,0001	<0,0001	<0,0001	**	0,0094
Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“	4 h	0,5967	0,7406	**	0,3979	NE	0,3609	**	0,9716
	8 h	0,7459	0,9250	**	0,5529	0,6850	0,0069	**	0,8857
	12 h	0,6807	0,4224	**	0,9540	0,2976	0,0505	**	0,7296
	24 h	0,3802	0,5496	**	0,7632	0,4406	0,3952	**	0,8215
	48 h	0,4692	0,4633	**	0,3390	0,6284	0,2980	**	0,1922
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung der Attacken-Schwere	4 h	0,9216	0,2635	**	0,1478	0,3574	0,6106	**	0,5703
	8 h	0,4723	0,3935	**	0,5045	0,6005	0,1862	**	0,7701
	12 h	0,5843	0,5693	**	0,3724	0,5914	0,5534	**	0,8760
	24 h	0,6303	0,6361	**	0,8152	0,9661	0,2182	**	0,8487
	48 h	0,8767	0,7435	**	0,8802	0,9915	0,2528	**	0,9282
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Steigerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien	12 h	0,5067	0,9925	**	0,5762	0,5682	0,3279	**	0,7331
	24 h	0,6044	0,6397	**	0,2782	0,4471	0,2080	**	0,9530
Zeit bis zum ersten Auftreten einer	12 h	0,9983	0,2286	**	0,8417	0,9676	0,4467	**	0,9519

KONFIDENT									
Endpunkt	Zeitpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region (Variante 1)	Region (Variante 2)	Prophylaxe-Status (Variante 1)	Prophylaxe-Status (Variante 2)	Attacken Schwere (PGL-S)
Verringerung der Attacken-Schwere	24 h	0,8113	0,0946	**	0,7900	0,9660	0,2178	**	0,7766
	48 h	0,8620	0,1145	**	0,7263	0,9370	0,2501	**	0,8030
Zeit zur Auflösung der Attacke definiert als „keine“	24 h	0,4941	0,4552	**	0,7157	0,4136	0,0781	**	0,5968
	48 h	0,6909	0,5082	**	0,5120	0,5713	0,1241	**	0,3120
GA-NRS									
Score über die Zeit	Total	0,7609	<0,0001	**	<0,0001	<0,0001	0,2116	NE	0,0494
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 2 Punkte	4 h	0,7863	0,1385	**	0,7028	0,7334	0,9767	NE	NE
	8 h	0,2390	0,3884	**	0,2663	0,3236	0,4687	NE	NE
	12 h	0,1687	0,2344	**	0,2060	0,3023	0,3923	NE	NE
	24 h	0,0484	0,1935	**	0,1878	0,3928	0,3558	NE	NE
	48 h	0,0582	0,2472	**	0,1054	0,2242	0,2239	NE	NE
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 3 Punkte	4 h	0,0470	NE	**	0,3905	0,4809	0,4230	NE	0,0234
	8 h	0,0372	NE	**	0,1678	0,3142	0,7025	NE	NE
	12 h	0,0071	NE	**	0,0624	0,1375	0,4298	NE	NE
	24 h	0,0149	NE	**	0,2154	0,3920	0,2224	NE	NE
	48 h	0,0140	NE	**	0,2456	0,2092	0,2398	NE	NE
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 4 Punkte	4 h	0,4435	NE	**	0,7804	NE	0,7111	NE	0,1997
	8 h	0,2440	NE	**	0,2958	NE	0,4201	NE	0,2226
	12 h	0,1796	NE	**	0,4919	NE	0,9989	NE	0,0807
	24 h	0,0541	NE	**	0,3184	NE	0,3021	NE	0,6501
	48 h	0,0251	NE	**	0,3240	NE	0,3079	NE	0,5261
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 5 Punkte	4 h	0,6143	NE	**	0,6970	NE	0,8580	NE	0,0215
	8 h	0,5686	NE	**	0,9974	NE	0,9120	NE	0,0715
	12 h	0,3461	NE	**	0,5678	NE	0,7936	NE	0,1635
	24 h	0,2962	NE	**	0,3564	NE	0,7413	NE	0,7925
	48 h	0,0995	NE	**	0,2578	NE	0,2067	NE	0,8052
Zeit bis zur Verbesserung des	4 h	0,3000	0,0077	**	0,1756	0,2194	0,5979	NE	0,5631
	8 h	0,1397	0,0093	**	0,1080	0,1103	0,3143	NE	0,5163

KONFIDENT									
Endpunkt	Zeitpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region (Variante 1)	Region (Variante 2)	Prophylaxe-Status (Variante 1)	Prophylaxe-Status (Variante 2)	Attacken Schwere (PGL-S)
GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala	12 h	0,0756	0,0059	**	0,0668	0,0709	0,2258	NE	0,5341
	24 h	0,0257	0,0020	**	0,0594	0,1038	0,2288	NE	0,6056
	48 h	0,0230	0,0018	**	0,0366	0,0752	0,2106	NE	0,6677
Composite VAS									
Score über die Zeit	Total	0,8017	<0,0001	**	<0,0001	<0,0001	0,0005	**	<0,0001
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala	4 h	0,7208	0,8063	**	0,9411	0,7148	0,4102	**	0,1124
	8 h	0,2285	0,7877	**	0,0946	0,2163	0,0743	NE	0,1247
	12 h	0,1406	0,6808	**	0,0830	0,1561	0,2538	NE	0,4014
	24 h	0,3270	0,6204	**	0,1038	0,2525	0,1854	NE	0,4957
	48 h	0,3086	0,6398	**	0,1083	0,2649	0,1910	NE	0,4757
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Abdominale Schmerzen)	4 h	0,1403	0,6286	**	0,1766	0,4332	0,5244	NE	0,2188
	8 h	0,5147	0,7485	**	0,8442	0,9526	0,4504	NE	0,2378
	12 h	0,9087	0,8685	**	0,8817	0,9776	0,5408	NE	0,3567
	24 h	0,5553	0,8266	**	0,6210	0,8627	0,3464	NE	0,2625
	48 h	0,5350	0,8374	**	0,6325	0,8692	0,3539	NE	0,2611
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschmerzen)	4 h	0,9427	NE	**	0,9538	0,9919	0,5173	NE	0,3824
	8 h	0,3650	NE	**	0,3628	0,6001	0,8967	NE	0,7262
	12 h	0,1999	0,8407	**	0,1182	0,2304	0,9716	NE	0,9031
	24 h	0,3905	0,7264	**	0,3130	0,3830	0,8580	NE	0,6407
	48 h	0,3731	0,7142	**	0,3228	0,3821	0,8434	NE	0,6742
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschwellungen)	4 h	0,9609	0,3387	**	0,8940	0,9104	0,6205	NE	0,0152
	8 h	0,1540	0,2640	**	0,0995	0,1684	0,0417	NE	0,0427
	12 h	0,1315	0,3952	**	0,1069	0,1007	0,0747	NE	0,0705
	24 h	0,2667	0,4213	**	0,1706	0,2420	0,0842	NE	0,1883
	48 h	0,2464	0,4410	**	0,1801	0,2669	0,0882	NE	0,1677

KONFIDENT									
Endpunkt	Zeitpunkt	Geschlecht	Alter	Abstammung	Region (Variante 1)	Region (Variante 2)	Prophylaxe-Status (Variante 1)	Prophylaxe-Status (Variante 2)	Angriffe Schwere (PGL-S)
Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 50 % zur Baseline	12 h	0,3048	0,2394	**	0,7997	0,8331	0,0269	NE	0,4336
	24 h	0,2394	0,9416	**	0,6899	0,9015	0,0360	NE	0,7990
Zeit bis zu einer Verbesserung des VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala	12 h	0,4905	0,5125	**	0,3845	0,6164	0,1657	NE	0,0625
	24 h	0,5125	0,9320	**	0,2367	0,4980	0,2316	NE	0,3592
Sicherheit									
Unerwünschte Ereignisse	-	**	**	**	**	**	**	**	**
<p>*Es traten keine Todesfälle in der Studie KONFIDENT auf.</p> <p>**Es werden nur Subgruppen mit mindestens 10 Patienten in den jeweiligen Subgruppenausprägungen sowie zusätzlich bei binären Endpunkten mit mindestens 10 Ereignissen in einer der Subgruppenausprägungen dargestellt.</p>									

Für folgende Subgruppenmerkmale und Endpunkte zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von $< 0,05$:

Geschlecht

PGI-C

- Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ (12 h, 24 h, 48 h)
- Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ (24 h, 48 h)

PGI-S

- PGI-S Score über die Zeit

GA-NRS

- Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 2 Punkte (24 h)
- Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala (24 h, 48 h)

Alter

PGI-C

- PGI-C Score über die Zeit

PGI-S

- PGI-S Score über die Zeit

GA-NRS

- GA-NRS Score über die Zeit
- Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala (4 h, 8 h, 12 h, 24 h, 48 h)

Composite VAS

- Composite VAS Score über die Zeit

Region (Variante 1)

PGI-S

- PGI-S Score über die Zeit

GA-NRS

- GA-NRS Score über die Zeit
- Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala (48 h)

Composite VAS

- Composite VAS Score über die Zeit

Region (Variante 2)***PGI-C***

- PGI-C Score über die Zeit

PGI-S

- PGI-S Score über die Zeit

GA-NRS

- GA-NRS Score über die Zeit
- Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala (48 h)

Composite VAS

- Composite VAS Score über die Zeit

Prophylaxe-Status (Variante 1)***PGI-C***

- PGI-C Score über die Zeit
- Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ (4 h)

PGI-S

- PGI-S Score über die Zeit
- Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“ (8 h)

Composite VAS

- Composite VAS Score über die Zeit
- Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschwellungen) (8 h)
- Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 50 % zur Baseline (12 h, 24 h)

HAE-Typ***GA-NRS***

- GA-NRS Score über die Zeit

Composite VAS

- Composite VAS Score über die Zeit

Lokalisation der Attacke (Variante 2)***PGI-C***

- PGI-C Score über die Zeit
- Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ (10 h, 12 h)

PGI-S

- PGI-S Score über die Zeit

GA-NRS

- GA-NRS Score über die Zeit

Attacken-Schwere (PGI-S)***PGI-C***

- PGI-C Score über die Zeit

PGI-S

- PGI-S Score über die Zeit

GA-NRS

- GA-NRS Score über die Zeit

Composite VAS

- Composite VAS Score über die Zeit
- Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschwellungen) (4 h, 8 h)

Anzahl an Dosen***PGI-C***

- Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ (12 h)

GA-NRS

- GA-NRS Score über die Zeit

Composite VAS

- Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (8 h, 12 h, 24 h, 48 h)
- Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschwellungen) (8 h, 12 h, 24 h, 48 h)
- Zeit bis zu einer Verbesserung des VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala (12 h)

Zeit zur Verwendung der Studienmedikation (Variante 1)**PGI-C**

- PGI-C Score über die Zeit

Composite VAS

- Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (4 h)

Zeit zur Verwendung der Studienmedikation (Variante 2)**PGI-C**

- PGI-C Score über die Zeit

PGI-S

- PGI-S Score über die Zeit

Im Folgenden werden nur die Subgruppen mit einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ genauer dargestellt. Die Auswertungen der Subgruppen mit einem Interaktions-p-Wert von $\geq 0,05$ befinden sich in Anhang 4-G.

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.

4.3.1.3.2.1 Subgruppe Geschlecht

4.3.1.3.2.1.1 Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C – Subgruppe Geschlecht

Tabelle 4-84: Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C – Subgruppe Geschlecht

Zeit	Sebetralstat N _{Männlich} = 33 N _{Weiblich} = 54	Placebo N _{Männlich} = 29 N _{Weiblich} = 55	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 12 h (Interaktionsterm p = 0,0257)						
Männlich	29/31 (93,5)	12/25 (48,0)	45,55 [20,29; 66,70]	1,95 [1,32; 3,36]	15,71 [2,75; 155,40]	0,0001
Weiblich	37/48 (77,1)	29/49 (59,2)	17,90 [-1,33; 37,35]	1,30 [0,98; 1,80]	2,32 [0,89; 6,23]	0,0601
Innerhalb von 24 h (Interaktionsterm p = 0,0138)						
Männlich	30/31 (96,8)	16/26 (61,5)	35,24 [9,53; 57,64]	1,57 [1,17; 2,52]	18,75 [2,20; 839,97]	0,0009
Weiblich	39/49 (79,6)	32/49 (65,3)	14,29 [-6,51; 34,19]	1,22 [0,94; 1,61]	2,07 [0,76; 5,79]	0,1153
Innerhalb von 48 h (Interaktionsterm p = 0,0080)						
Männlich	30/31 (96,8)	16/26 (61,5)	35,24 [9,53; 57,64]	1,57 [1,17; 2,52]	18,75 [2,20; 839,97]	0,0009
Weiblich	39/49 (79,6)	34/49 (69,4)	10,20 [-10,56; 30,33]	1,15 [0,90; 1,50]	1,72 [0,62; 4,87]	0,2490
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Der Beginn der Symptomverbesserung definiert als „ein wenig besser“ wurde dann erreicht, wenn diese Werte an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten, ohne fehlende Werte, erreicht wurde. Attacken ohne mindestens 2 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe der Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

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

4.3.1.3.2.1.2 Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C – Subgruppe Geschlecht

Tabelle 4-85: Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C – Subgruppe Geschlecht

Zeit	Sebetralstat N _{Männlich} = 33 N _{Weiblich} = 54	Placebo N _{Männlich} = 29 N _{Weiblich} = 55	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 24 h (Interaktionsterm p = 0,0331)						
Männlich	27/32 (84,4)	10/27 (37,0)	47,34 [22,51; 67,62]	2,28 [1,40; 4,61]	9,18 [2,34; 39,16]	0,0002
Weiblich	33/51 (64,7)	24/53 (45,3)	19,42 [-0,00; 38,10]	1,43 [1,00; 2,12]	2,22 [0,94; 5,27]	0,0477
Innerhalb von 48 h (Interaktionsterm p = 0,0116)						
Männlich	28/32 (87,5)	12/27 (44,4)	43,06 [18,37; 63,99]	1,97 [1,29; 3,52]	8,75 [2,11; 42,23]	0,0005
Weiblich	33/51 (64,7)	27/53 (50,9)	13,76 [-5,49; 32,78]	1,27 [0,90; 1,84]	1,77 [0,75; 4,19]	0,1576
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Der Beginn der Symptomverbesserung definiert als „besser“ wurde dann erreicht, wenn diese Werte an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten, ohne fehlende Werte, erreicht wurde. Attacken ohne mindestens 2 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe der Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

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

4.3.1.3.2.1.3 Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 2 Punkte – Subgruppe GeschlechtTabelle 4-86: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 2 Punkte – Subgruppe Geschlecht

Zeit	Sebetralstat N _{Männlich} = 33 N _{Weiblich} = 54	Placebo N _{Männlich} = 29 N _{Weiblich} = 55	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 24 h (Interaktionsterm p = 0,0484)						
Männlich	17/20 (85,0)	7/14 (50,0)	36,07 [4,49; 67,65]	1,50 [0,86; 2,62]	5,39 [1,01; 28,81]	0,0331
Weiblich	24/34 (70,6)	29/38 (76,3)	-5,36 [-25,86; 15,15]	0,94 [0,71; 1,24]	0,76 [0,26; 2,21]	0,6150
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Der Reduktion des GA-NRS-Score wurde dann erreicht, wenn diese Werte an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten, ohne fehlende Werte, erreicht wurde. Attacken, die einen GA-NRS-Score unter dem Cut-Off hatten, wurden nicht mit in die Analyse aufgenommen. Attacken ohne mindestens 1 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie verlassen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe der Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

4.3.1.3.2.1.4 Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 3 Punkte – Subgruppe GeschlechtTabelle 4-87: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 3 Punkte – Subgruppe Geschlecht

Zeit	Sebetralstat N _{Männlich} = 33 N _{Weiblich} = 54	Placebo N _{Männlich} = 29 N _{Weiblich} = 55	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 4 h (Interaktionsterm p = 0,0470)						
Männlich	10/17 (58,8)	3/13 (23,1)	33,99 [0,24; 67,73]	1,98 [0,70; 5,59]	3,87 [0,75; 20,05]	0,0759
Weiblich	12/29 (41,4)	14/32 (43,8)	-3,93 [-29,72; 21,87]	1,04 [0,55; 1,98]	0,85 [0,28; 2,61]	0,7592
Innerhalb von 8 h (Interaktionsterm p = 0,0372)						
Männlich	11/17 (64,7)	3/13 (23,1)	41,14 [6,71; 75,57]	2,10 [0,74; 5,89]	4,64 [0,89; 24,23]	0,0369
Weiblich	15/29 (51,7)	17/32 (53,1)	-3,02 [-28,03; 21,98]	1,01 [0,62; 1,62]	0,88 [0,31; 2,53]	0,8155
Innerhalb von 12 h (Interaktionsterm p = 0,0071)						
Männlich	14/17 (82,4)	3/13 (23,1)	57,89 [27,39; 88,38]	2,65 [1,05; 6,71]	12,06 [1,99; 73,07]	0,0025
Weiblich	17/29 (58,6)	18/32 (56,3)	2,11 [-22,95; 27,17]	1,06 [0,68; 1,65]	1,08 [0,38; 3,06]	0,8709
Innerhalb von 24 h (Interaktionsterm p = 0,0149)						
Männlich	14/17 (82,4)	5/13 (38,5)	44,38 [11,07; 77,69]	1,76 [0,84; 3,66]	7,10 [1,22; 41,16]	0,0196
Weiblich	18/29 (62,1)	23/32 (71,9)	-10,27 [-33,93; 13,39]	0,88 [0,62; 1,26]	0,63 [0,21; 1,86]	0,4059
Innerhalb von 48 h (Interaktionsterm p = 0,0140)						
Männlich	15/17 (88,2)	6/13 (46,2)	44,38 [12,58; 76,18]	1,73 [0,93; 3,23]	7,04 [1,17; 42,13]	0,0149
Weiblich	18/29 (62,1)	23/32 (71,9)	-10,27 [-33,93; 13,39]	0,88 [0,62; 1,26]	0,63 [0,21; 1,86]	0,4059
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Der Reduktion des GA-NRS-Score wurde dann erreicht, wenn diese Werte an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten, ohne fehlende Werte, erreicht wurde. Attacken, die einen GA-NRS-Score unter dem Cut-Off hatten, wurden nicht mit in die Analyse aufgenommen. Attacken ohne mindestens 1 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie verlassen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe der Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

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

4.3.1.3.2.1.5 Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 4 Punkte – Subgruppe GeschlechtTabelle 4-88: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 4 Punkte – Subgruppe Geschlecht

Zeit	Sebetralstat N _{Männlich} = 33 N _{Weiblich} = 54	Placebo N _{Männlich} = 29 N _{Weiblich} = 55	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 48 h (Interaktionsterm p = 0,0251)						
Männlich	10/13 (76,9)	4/9 (44,4)	35,96 [-4,31; 76,23]	1,52 [0,68; 3,42]	4,76 [0,65; 34,92]	0,1106
Weiblich	13/25 (52,0)	18/25 (72,0)	-20,00 [-46,26; 6,26]	0,81 [0,53; 1,24]	0,42 [0,12; 1,41]	0,1454
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Der Reduktion des GA-NRS-Score wurde dann erreicht, wenn diese Werte an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten, ohne fehlende Werte, erreicht wurde. Attacken, die einen GA-NRS-Score unter dem Cut-Off hatten, wurden nicht mit in die Analyse aufgenommen. Attacken ohne mindestens 1 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie verlassen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe der Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

4.3.1.3.2.1.6 Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala – Subgruppe Geschlecht

Tabelle 4-89: Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala – Subgruppe Geschlecht

Zeit	Sebetralstat N _{Männlich} = 33 N _{Weiblich} = 54		Placebo N _{Männlich} = 29 N _{Weiblich} = 55		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 24 h (Interaktionsterm p = 0,0257)					
Männlich	17 (51,5) / 16 (48,5)	12,70 (1,79; NE)	7 (24,1) / 22 (75,9)	NE [NE; NE]	5,88 [1,90; 18,17] 0,0066
Weiblich	24 (44,4) / 30 (55,6)	NE (2,27; NE)	29 (52,7) / 26 (47,3)	19,07 [6,23; NE]	1,09 [0,61; 1,92] 0,9826
Innerhalb von 48 h (Interaktionsterm p = 0,0230)					
Männlich	17 (51,5) / 16 (48,5)	12,70 (1,79; NE)	8 (27,6) / 21 (72,4)	NE [45,05; NE]	5,74 [1,90; 17,35] 0,0113
Weiblich	24 (44,4) / 30 (55,6)	NE (2,27; NE)	31 (56,4) / 24 (43,6)	19,07 [6,23; NE]	1,03 [0,58; 1,82] 0,7717
<p>a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.</p> <p>b: Das <i>Hazard Ratio</i> und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.</p> <p>c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline GA-NRS-Kategorie</p> <p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis</p>					

4.3.1.3.2.1.7 Fazit Subgruppe Geschlecht

Für das Subgruppenmerkmal Geschlecht zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von < 0,05 für die Anzahl und den Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C (12 h, 24 h und 48 h), die Anzahl und den Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C (24 h und 48 h), die Anzahl und den Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 2 Punkte (24 h) und die Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala (24 h und 48 h).

Bei den Endpunkten ergibt sich zu den in den angegebenen Zeitpunkten ein signifikanter Effekt bei Männern, welcher bei den Frauen nicht erreicht wurde, es besteht jedoch auch bei Frauen ein numerischer Vorteil.

Da sich der Unterschied insgesamt nur über wenige Endpunkte und nicht über alle erhobenen Zeitpunkte hinweg zeigt, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Subgruppe Alter**4.3.1.3.2.2.1 Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala – Subgruppe Alter**

Tabelle 4-90: Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala – Subgruppe Alter

Zeit	Sebetralstat N _{<18} = 10 N _{≥18} = 77		Placebo N _{<18} = 9 N _{≥18} = 75		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 4 h (Interaktionsterm p = 0,0077)					
< 18 Jahre	1 (10,0) / 9 (90,0)	NE [0,77; NE]	5 (55,6) / 4 (44,4)	2,95 [0,31; NE]	0,03 [0,00; 1,05] 0,1366
≥ 18 Jahre	34 (44,2) / 43 (55,8)	4,21 [2,27; NE]	19 (25,3) / 56 (74,7)	NE [NE; NE]	3,08 [1,65; 5,76] 0,0107
Innerhalb von 8 h (Interaktionsterm p = 0,0093)					
< 18 Jahre	2 (20,0) / 8 (80,0)	NE [0,77; NE]	5 (55,6) / 4 (44,4)	2,95 [0,31; NE]	0,05 [0,00; 0,90] 0,1366
≥ 18 Jahre	36 (46,8) / 41 (53,2)	NE [2,27; NE]	23 (30,7) / 52 (69,3)	NE [NE; NE]	2,72 [1,53; 4,85] 0,0103
Innerhalb von 12 h (Interaktionsterm p = 0,0059)					
< 18 Jahre	2 (20,0) / 8 (80,0)	NE [0,77; NE]	6 (66,7) / 3 (33,3)	2,95 [0,31; NE]	0,04 [0,00; 0,71] 0,0650
≥ 18 Jahre	38 (49,4) / 39 (50,6)	9,83 [2,27; NE]	24 (32,0) / 51 (68,0)	NE [NE; NE]	2,61 [1,49; 4,57] 0,0080
Innerhalb von 24 h (Interaktionsterm p = 0,0020)					
< 18 Jahre	2 (20,0) / 8 (80,0)	NE [0,77; NE]	7 (77,8) / 2 (22,2)	2,95 [0,31; NE]	0,03 [0,00; 0,48] 0,0212
≥ 18 Jahre	39 (50,6) / 38 (49,4)	9,83 [2,27; NE]	29 (38,7) / 46 (61,3)	NE [23,06; NE]	2,54 [1,47; 4,39] 0,0258

Zeit	Sebetralstat N _{< 18} = 10 N _{≥ 18} = 77		Placebo N _{< 18} = 9 N _{≥ 18} = 75		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 48 h (Interaktionsterm p = 0,0018)					
< 18 Jahre	2 (20,0) / 8 (80,0)	NE [0,77; NE]	7 (77,8) / 2 (22,2)	2,95 [0,31; NE]	0,03 [0,00; 0,48] 0,0212
≥ 18 Jahre	39 (50,6) / 38 (49,4)	9,83 [2,27; NE]	32 (42,7) / 43 (57,3)	NE [23,06; NE]	2,46 [1,43; 4,24] 0,0548
a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert. b: Das <i>Hazard Ratio</i> und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet. c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline GA-NRS-Kategorie HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis					

4.3.1.3.2.2 Fazit Subgruppe Alter

Für das Subgruppenmerkmal Alter zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von < 0,05 für die Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala.

Bei der Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala wird für Patienten ≥ 18 Jahre zu den Zeitpunkten bis einschließlich 12 h ein statistisch signifikanter Effekt erreicht, welcher bei Patienten unter 18 Jahren nicht erreicht wird. Nach 24 h liegt dieser Effekt in beiden Altersgruppen vor. Zum Zeitpunkt von 48 h gibt es einen statistisch signifikanten Effekt bei den Patienten < 18 Jahren, der in der anderen Altersgruppe nicht vorliegt.

Die signifikanten Effekte sind nicht über mehrere Zeitpunkte hinweg einer Altersgruppe zuzuordnen, sondern liegen abwechselnd bei den Patienten < 18 Jahren und denen ≥ 18 Jahre vor. Da darüber hinaus die Anzahl an Patienten in der Gruppe < 18 Jahre sehr gering ist und die Ergebnisse nicht bei weiteren Endpunkten auftreten, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppe Abstammung

Es gab keine signifikanten Effekte in der Subgruppe „Abstammung“.

4.3.1.3.2.4 Subgruppe Region (Variante 1)

4.3.1.3.2.4.1 Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala – Subgruppe Region (Variante 1)

Tabelle 4-91: Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala – Subgruppe Region (Variante 1)

Zeit	Sebetralstat N _{USA} = 27 N _{Rest der Welt} = 60		Placebo N _{USA} = 23 N _{Rest der Welt} = 61		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 48 h (Interaktionsterm p = 0,0366)					
USA	9 (33,3) / 18 (66,7)	NE [2,27; NE]	10 (43,5) / 13 (56,5)	NE [5,57; NE]	0,61 [0,22; 1,71] 0,3568
Rest der Welt	32 (53,3) / 28 (46,7)	7,63 [1,79; NE]	29 (47,5) / 32 (52,5)	NE [8,67; NE]	2,37 [1,34; 4,20] 0,0636
<p>a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.</p> <p>b: Das <i>Hazard Ratio</i> und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.</p> <p>c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline GA-NRS-Kategorie</p> <p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis</p>					

4.3.1.3.2.4.2 Fazit Subgruppe Region (Variante 1)

Für das Subgruppenmerkmal Region (Variante 1) zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von < 0,05 für die Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala zum Zeitpunkt 48 h.

Die Analyse der Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala zum Zeitpunkt 48 h zeigt, dass die Effekte der zwei Gruppen „USA“ und „Rest der Welt“ jeweils nicht signifikant sind. Zu anderen Zeitpunkten dieses treten keine Effektunterschiede auf. Aus diesen Gründen und da nur bei wenigen Endpunkten und dort nicht bei allen Zeitpunkten Effektunterschiede auftreten, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Region (Variante 1) ausgegangen.

4.3.1.3.2.5 Subgruppe Region (Variante 2)

Es gab keine signifikanten Effekte in der Subgruppe „Region (Variante 2)“.

4.3.1.3.2.6 Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 1)**4.3.1.3.2.6.1 Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C – Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 1)**

Tabelle 4-92: Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C – Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 1)

Zeit	Sebetralstat N _{LTP} = 19 N _{Akuttherapie} = 68	Placebo N _{LTP} = 18 N _{Akuttherapie} = 66	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 4 h (Interaktionsterm p = 0,0416)						
LTP	5/18 (27,8)	6/18 (33,3)	-5,56 [-39,19; 29,03]	0,83 [0,27; 2,57]	0,77 [0,14; 3,99]	0,7213
Nur Akuttherapie	30/63 (47,6)	10/61 (16,4)	31,23 [14,10; 47,35]	2,90 [1,57; 6,82]	4,64 [1,88; 11,97]	0,0002
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Der Beginn der Symptomverbesserung definiert als „besser“ wurde dann erreicht, wenn diese Werte an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten, ohne fehlende Werte, erreicht wurde. Attacken ohne mindestens 2 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe der Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>LTP: Langzeitprophylaxe; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

4.3.1.3.2.6.2 Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“ im PGI-S – Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 1)

Tabelle 4-93: Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“ im PGI-S – Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 1)

Zeit	Sebetralstat N _{LTP} = 19 N _{Akuttherapie} = 68	Placebo N _{LTP} = 18 N _{Akuttherapie} = 66	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 8 h (Interaktionsterm p = 0,0069)						
LTP	2/18 (11,1)	6/18 (33,3)	-18,45 [-44,38; 7,49]	0,40 [0,09; 1,88]	0,30 [0,04; 1,99]*	0,1805
Nur Akuttherapie	18/63 (28,6)	6/61 (9,8)	18,71 [5,28; 32,14]	2,75 [1,16; 6,54]	3,56 [1,28; 9,93]	0,0091
<p>*Eine Korrektur von 0,5 wurde auf die Nullzellen angewandt</p> <p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Attacken ohne mindestens 1 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum. Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe der Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>LTP: Langzeitprophylaxe; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

4.3.1.3.2.6.3 Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschwellungen) – Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 1)

Tabelle 4-94: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschwellungen) – Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 1)

Zeit	Sebetralstat N _{LTP} = 19 N _{Akuttherapie} = 68	Placebo N _{LTP} = 18 N _{Akuttherapie} = 66	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 4 h (Interaktionsterm p = 0,0417)						
LTP	7/18 (38,9)	6/18 (33,3)	5,40 [-28,39; 39,19]	1,24 [0,37; 4,14]	1,31 [0,27; 6,46]*	0,7506
Nur Akuttherapie	17/59 (28,8)	11/54 (20,4)	9,15 [-6,19; 24,50]	1,39 [0,72; 2,71]	1,64 [0,65; 4,15]	0,2455
<p>*Eine Korrektur von 0,5 wurde auf die Nullzellen angewandt</p> <p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Attacken ohne mindestens 3 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe der Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt. Es wurde hinsichtlich der Baseline PGI-S-Kategorie adjustiert.</p> <p>LTP: Langzeitprophylaxe; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

4.3.1.3.2.6.4 Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 50 % zur Baseline – Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 1)

Tabelle 4-95: Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 50 % zur Baseline – Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 1)

Zeit	Sebetralstat N _{LTP} = 19 N _{Akuttherapie} = 68		Placebo N _{LTP} = 18 N _{Akuttherapie} = 66		Sebetralstat vs. Placebo
	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	nEreignis (%) ^a / nZensiert (%) ^a	Median in Stunden [95%-KI]	HR ^b [95%-KI] p-Wert ^c
Innerhalb von 12 h (Interaktionsterm p = 0,0269)					
LTP	9 (47,4) / 10 (52,6)	NE [2,83; NE]	9 (50,0) / 9 (50,0)	NE [2,93; NE]	1,08 [0,37; 3,15] 0,9133
Nur Akuttherapie	35 (51,5) / 33 (48,5)	5,53 [3,77; NE]	13 (19,7) / 53 (80,3)	NE [NE; NE]	3,68 [1,88; 7,19] 0,0002
Innerhalb von 24 h (Interaktionsterm p = 0,0360)					
LTP	12 (63,2) / 7 (36,8)	9,59 [2,83; NE]	11 (61,1) / 7 (38,9)	7,18 [2,93; NE]	1,27 [0,50; 3,24] 0,7233
Nur Akuttherapie	39 (57,4) / 29 (42,6)	5,73 [3,80; 19,10]	18 (27,3) / 48 (72,7)	NE [NE; NE]	3,32 [1,82; 6,05] 0,0004
<p>a: Anzahl der Ereignisse / Zensierte Attacken. Alle Attacken, die zum erhobenen Zeitpunkt kein Event erreicht haben, gelten als rechtszensiert. Bei Abbruch der Studie wurde ein Patient zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert. Wurden keine 2 post-Baseline Untersuchungen durchgeführt, galt der Patient zum Zeitpunkt 0 als zensiert.</p> <p>b: Das <i>Hazard Ratio</i> und das dazugehörige Konfidenzintervall wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als fixem Effekt sowie Patient als zufälligem Effekt berechnet.</p> <p>c: Log-Rank p-Wert stratifiziert nach der Baseline PGI-S-Kategorie</p> <p>HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; LTP: Langzeitprophylaxe; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis</p>					

4.3.1.3.2.6.5 Fazit Subgruppe Prophylaxe Status (Variante 1)

Für das Subgruppenmerkmal Prophylaxe-Status (Variante 1) zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von < 0,05 für die Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C (4 h), die Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“ im PGI-S (8 h), die Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschwellungen; 4 h) und die Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 50 % zur Baseline (12 h und 24 h).

Der Endpunkt „Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschwellungen)“ zeigt gleichgerichtete, nicht signifikante Effekte für die Gruppen LTP und Akuttherapie. Bei den anderen Endpunkten ergibt

sich zu wenigen, einzelnen, unterschiedlichen Zeitpunkten ein signifikanter Effekt bei Akuttherapien, welcher bei den Patienten mit LTP nicht erreicht wurde. Es besteht jedoch auch bei Verwendung von LTP ein numerischer Vorteil.

Da nur ein geringer Anteil an Patienten mit LTP behandelt wurden und sich die Unterschiede nicht über alle Endpunkte hinweg und auch nur an vereinzelten Zeitpunkten zeigen, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.7 Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 2)

Es gab keine signifikanten Effekte in der Subgruppe „Subgruppe Prophylaxe-Status (Variante 2)“.

4.3.1.3.2.8 Subgruppe Attacken-Schwere (PGI-S) zu Baseline**4.3.1.3.2.8.1 Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 3 Punkte – Attacken-Schwere (PGI-S) zu Baseline**Tabelle 4-96: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 3 Punkte – Attacken-Schwere (PGI-S) zu Baseline

Zeit	Sebetralstat N _{Keine oder mild} = 36 N _{moderat} = 35 N _{Schwer oder sehr schwer} = 14	Placebo N _{Keine oder mild} = 38 N _{moderat} = 33 N _{Schwer oder sehr schwer} = 13	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 4 h (Interaktionsterm p = 0,0234)						
Keine oder mild	6/16 (37,5)	6/15 (40,0)	-2,16 [-36,52; 32,20]	0,93 [0,38; 2,29]	0,91 [0,21; 3,96]	0,9067
Moderat	8/21 (38,1)	8/20 (40,0)	-5,36 [-33,79; 23,08]	0,91 [0,46; 1,82]	0,78 [0,20; 3,04]	0,7189
Schwer oder sehr schwer	8/9 (88,9)	3/10 (30,0)	56,95 [14,99; 98,91]	1,06 [0,64; 1,75]	6,31 [0,73; 54,24]	0,0276
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Der Reduktion des GA-NRS-Score wurde dann erreicht, wenn diese Werte an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten, ohne fehlende Werte, erreicht wurde. Attacken, die einen GA-NRS-Score unter dem Cut-Off hatten, wurden nicht mit in die Analyse aufgenommen. Attacken ohne mindestens 1 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie verlassen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe der Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

4.3.1.3.2.8.2 Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 5 Punkte – Attacken-Schwere (PGI-S) zu Baseline

Tabelle 4-97: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 5 Punkte – Attacken-Schwere (PGI-S) zu Baseline

Zeit	Sebetralstat N _{Keine oder mild} = 36 N _{moderat} = 35 N _{Schwer oder sehr schwer} = 14	Placebo N _{Keine oder mild} = 38 N _{moderat} = 33 N _{Schwer oder sehr schwer} = 13	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 4 h (Interaktionsterm p = 0,0215)						
Keine oder mild	2/11 (18,2)	5/10 (50,0)	-31,91 [-73,84; 10,01]	0,63 [0,12; 3,16]	0,37 [0,04; 3,22]	0,1412
Moderat	7/15 (46,7)	3/9 (33,3)	20,10 [-14,14; 54,34]	1,24 [0,52; 2,96]	2,16 [0,31; 15,21]	0,3185
Schwer oder sehr schwer	5/6 (83,3)	3/8 (37,5)	46,23 [-5,27; 97,73]	1,56 [0,64; 3,81]	3,68 [0,30; 45,56]	0,1209
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Der Reduktion des GA-NRS-Score wurde dann erreicht, wenn diese Werte an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten, ohne fehlende Werte, erreicht wurde. Attacken, die einen GA-NRS-Score unter dem Cut-Off hatten, wurden nicht mit in die Analyse aufgenommen. Attacken ohne mindestens 1 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie verlassen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe der Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

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

4.3.1.3.2.8.3 Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschwellungen) – Subgruppe Attacken-Schwere (PGI-S) zu Baseline

Tabelle 4-98: Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschwellungen) – Subgruppe Attacken-Schwere (PGI-S) zu Baseline

Zeit	Sebetralstat N _{Keine oder mild} = 36 N _{moderat} = 35 N _{Schwer oder sehr schwer} = 14	Placebo N _{Keine oder mild} = 38 N _{moderat} = 33 N _{Schwer oder sehr schwer} = 13	Effektschätzer			
	n/N (%)	n/N (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
Innerhalb von 4 h (Interaktionsterm p = 0,0152)						
Keine oder mild	4/33 (12,1)	7/32 (21,9)	-9,75 [-27,90; 8,39]	0,55 [0,18; 1,71]	0,49 [0,13; 1,88]	0,2982
Moderat	11/30 (36,7)	8/28 (28,6)	8,10 [-15,93; 32,12]	1,28 [0,61; 2,72]	1,45 [0,48; 4,38]	0,5152
Schwer oder sehr schwer	9/14 (64,3)	2/12 (16,7)	47,62 [14,84; 80,40]	3,86 [1,03; 14,50]	9,00 [1,39; 58,44]	0,0163
Innerhalb von 8 h (Interaktionsterm p = 0,0427)						
Keine oder mild	7/33 (21,2)	9/32 (28,1)	-6,91 [-27,82; 14,00]	0,75 [0,32; 1,78]	0,69 [0,22; 2,14]	0,5210
Moderat	16/31 (51,6)	9/28 (32,1)	19,47 [-5,20; 44,14]	1,61 [0,85; 3,04]	2,25 [0,78; 6,50]	0,1340
Schwer oder sehr schwer	10/14 (71,4)	3/12 (25,0)	46,43 [12,37; 80,49]	2,86 [1,02; 8,04]	7,50 [1,31; 43,03]	0,0206
<p>Die Analysen beruhen auf der FAS-Population. Attacken ohne mindestens 3 post-Baseline Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patienten, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.</p> <p>Die Risikodifferenz wurde mit Hilfe der Mantel Haenszel Methode berechnet, <i>Odds Ratio</i> und <i>Risk Ratio</i> wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet. Für die Berechnung des p-Werts wurde der Cochran-Mantel-Haenszel Test durchgeführt. Es wurde hinsichtlich der Baseline PGI-S-Kategorie adjustiert.</p> <p>N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i></p>						

4.3.1.3.2.8.4 Fazit Subgruppe Attacken-Schwere (PGI-S) zu Baseline

Für das Subgruppenmerkmal Attacken-Schwere (PGI-S) zu Baseline zeigt sich ein Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ für die Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschwellungen) zu den Zeitpunkten 4 h und 8 h.

Zu beiden Zeitpunkten des Endpunkts „Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verbesserung des VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala (Hautschwellungen)“ wird für die Kategorie „schwer oder sehr schwer“ ein statistisch signifikanter Effekt erreicht, welcher bei den beiden anderen Kategorien („keine oder mild“; „moderat“) nicht erreicht wird.

Da die Ergebnisse innerhalb der Endpunkte nur an wenigen Zeitpunkten sowie auch nur bei wenigen Endpunkten auftreten, wird nicht von einer relevanten Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Attacken-Schwere (PGI-S) zu Baseline ausgegangen.

4.3.1.3.2.9 Fazit der Subgruppenanalyse

Zusammenfassend ergeben sich bezogen auf die Gesamtzahl der für die Studie KONFIDENT durchgeführten Subgruppenanalysen wenige Interaktionstests mit einem p-Wert $< 0,05$. Bei Subgruppenmerkmalen mit signifikanter Interaktion zeigen lediglich einzelne Analysen für einzelne Analysezeitpunkte Hinweise für eine mögliche Effektmodifikation. Diese sind jedoch nicht konsistent über alle erhobenen Zeitpunkte und Auswertungen (binäre und Ereigniszeitanalyse) zu dem jeweiligen Endpunkt zu beobachten. Die Auswertungen der Subgruppen mit einem Interaktions-p-Wert von $\geq 0,05$ befinden sich in Anhang 4-G.

Allein auf Grundlage von Interaktionstests lassen sich aus Subgruppenanalysen in der Regel keine belastbaren Aussagen zum Zusatznutzen ableiten, insbesondere da die Aussagekraft durch geringe Fallzahlen innerhalb der Subgruppen deutlich reduziert ist. Daher sollten Subgruppenergebnisse stets auch im Hinblick auf die medizinische bzw. die physiologische Plausibilität bewertet werden. Fehlt eine nachvollziehbare medizinische oder physiologische Rationale für eine beobachtete Effektmodifikation, ist von einem zufälligen Befund auszugehen, gerade, wenn diese nicht endpunktübergreifend auftritt. Eine isolierte Interpretation einzelner Subgruppen ist in solchen Fällen nicht angemessen.

Insbesondere bei Subgruppenanalysen von Merkmalen, die als Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt wurden (Prophylaxe-Status; Attacken-Schwere (PGI-S) zu Baseline) wird zwar von einem kausalen Zusammenhang zwischen dem Stratifizierungsfaktor bzw. der Subgruppe und einer möglichen statistisch signifikanten Interaktion ausgegangen, dieser ist aber vernachlässigbar, wenn nur vereinzelt signifikante Interaktionstests beobachtet wurden. Im Falle einer beobachteten Effektmodifikation ist für die Hauptanalyse somit trotzdem von einer unverzerrten Schätzung auszugehen, da die Subgruppe im statistischen Analysemodell als Stratifizierungsfaktor berücksichtigt wurde.

Für die weiteren betrachteten Subgruppen liegt keine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für mögliche Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale vor, bei denen ein statistisch signifikanter Interaktionsterm auftritt. Die statistisch signifikanten Interaktionen treten dabei nur bei einzelnen Endpunkten und für diese zudem für einzelne Analysezeitpunkte auf, sodass insgesamt bei allen Subgruppen und Endpunkten nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation ausgegangen wird.

Daher kann der Zusatznutzen von Sebetralstat anhand der gesamten Zielpopulation in Abschnitt 4.4 abgeleitet werden.

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	Verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen
KVD900-301 „KONFIDENT“	[36]	[31-33]	[37]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).

Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1** Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden..

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

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1 Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-104: 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 4-105: 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 4-106: 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 4-107: 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 4.3.1.3.1.1.

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 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

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).

Tabelle 4-110: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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)
Nicht zutreffend.				
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.				

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.

Die vorliegende Nutzenbewertung von Sebetralstat als Akutbehandlung von Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren beruht auf der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie KONFIDENT.

Mit KONFIDENT liegt eine hochwertige Studie mit einem Evidenzgrad 1b vor. Darüber hinaus weist die Studie sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und daher eine hohe Aussagekraft auf. Zusätzlich ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet, die mit für das Anwendungsgebiet validierten Instrumenten untersucht wurden. Die erhobenen Endpunkte lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität als Teil der Sicherheit erhoben wurde. Zusätzlich unterstützt werden die in der Studie KONFIDENT erhobenen Daten durch die Ergebnisse der offenen Verlängerungsstudie (Open-Label-Extension, OLE) KONFIDENT-S.

Aufgrund der hohen Aussagekraft der vorgelegten RCT KONFIDENT und deren patienten-relevanten Endpunkten kann von einem **Hinweis** für einen Zusatznutzen ausgegangen werden.

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.

HAE ist eine seltene, hereditäre Erkrankung, bei der es zu unvorhersehbaren Attacken mit stark variierenden Symptomen kommt. Zwar kann durch LTP besonders bei Patienten, bei denen Attacken in einer hohen Frequenz auftreten, die Anzahl der erlittenen Attacken reduziert werden, eine vollständige Freiheit von HAE-Attacken kann jedoch nur bei den wenigstens Patienten erreicht werden. Sebetralstat ist die erste und einzige oral zu verabreichende Akuttherapie für HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Da bisher verfügbare Akuttherapien alle parenteral selbstinjiziert werden sollen, war die Behandlung von HAE-Attacken bislang mit teils großem Stress, Angst und Nebenwirkungen verbunden. Dies führt dazu, dass nicht alle Attacken behandelt oder die Attacken nicht schnellstmöglich und damit nicht leitlinienkonform behandelt werden. Eine orale Darreichungsform kann nicht nur die Angst vor einer Attacke und deren Behandlung reduzieren, sondern durch die vereinfachte, sofortige Verabreichung auch dazu führen, dass die Attacken schneller behandelt werden. Dadurch können sich die Attacken auch schneller wieder auflösen, sich die Lebensqualität der Patienten und das Management der Erkrankung maßgeblich verbessern. Die orale Darreichungsform ist dabei eine elementare Verbesserung, um das Ziel der leitlinienkonformen Therapie erstmalig erreichen zu können. In der zulassungsbegründenden Studie KONFIDENT wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Sebetralstat bei akuten HAE-Attacken mit Placebo verglichen. Da es sich um eine Akutbehandlung von Attacken handelt, ist von besonderer Relevanz, wie schnell eine Symptomverbesserung sowie die Verringerung der Schwere der Attacke eintritt.

Der Zusatznutzen von Sebetralstat als Akuttherapie von HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen wird anhand der im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet. Dabei handelt es sich um Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit aus der Studie KONFIDENT. Ergebnisse der offenen Verlängerungsstudie KONFIDENT-S wurden teils unterstützend dargestellt. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie KONFIDENT auf den deutschen Versorgungskontext ist, wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, gegeben.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie KONFIDENT zusammengefasst und für jeden Endpunkt das Ausmaß des Zusatznutzens angegeben. Dieses wird für binäre Endpunkte auf Basis des *Risk Ratios*, für Ereigniszeitanalyse auf Basis des *Hazard Ratios* und für kontinuierliche Analysen auf Basis des Hedges' g anhand der in Abschnitt 3.3.3 des IQWiG Methodenpapiers (Version 7.0) genannten Schwellenwerte bestimmt [38]. Hierbei muss das Konfidenzintervall des jeweiligen Effektschätzers den entsprechenden Schwellenwert nicht miteinschließen, um die dazugehörige Ausmaßkategorie zu erreichen.

Bei den in der Kategorie Morbidität erhobenen Endpunkten handelt es sich um schwerwiegende Symptome, daher werden entsprechend im Abschnitt Morbidität die Schwellenwerte für schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome herangezogen. Da für die Endpunkte sowohl Responderanalysen (binäre Auswertung), Ereigniszeitanalysen als auch kontinuierliche

Analysen vorliegen, werden zur Ableitung des Gesamtzusatznutzens der Endpunkte bevorzugt die Responderanalysen herangezogen.

Die Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 4-111 dargestellt.

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

Tabelle 4-111: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Sebetralstat als Akuttherapie bei HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Mortalität				
Todesfälle*	-			Kein größerer oder geringerer Nutzen
Morbidität				
PGI-C				
PGI-C-Score über die Zeit	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-0,29 [-0,64; 0,06]; 0,1017 N.A.	Ausmaß beträchtlich
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-0,73 [-1,09; -0,37]; < 0,0001 0,46 [0,21; 0,71]	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-1,02 [-1,39; -0,64]; < 0,0001 0,66 [0,38; 0,94]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-1,06 [-1,48; -0,64]; < 0,0001 0,69 [0,38; 1,00]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-0,85 [-1,33; -0,38]; 0,0005 0,54 [0,21; 0,87]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-0,77 [-1,29; -0,25]; 0,0038 0,48 [0,13; 0,84]	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-1,33 [-1,91; -0,75]; < 0,0001 0,89 [0,43; 1,34]	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-0,53 [-1,00; -0,06]; 0,0270 0,33 [0,02; 0,63]	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-0,06 [-0,56; 0,44]; 0,8017 N.A.	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C	Innerhalb von 2 h	RR	1,84 [1,19; 2,99]; 0,0021	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 4 h	RR	1,64 [1,23; 2,33]; 0,0003	
	Innerhalb von 6 h	RR	1,60 [1,20; 2,24]; 0,0004	
	Innerhalb von 8 h	RR	1,39 [1,06; 1,85]; 0,0062	
	Innerhalb von 10 h	RR	1,42 [1,10; 1,89]; 0,0018	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,51 [1,19; 1,95]; 0,0002	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,35 [1,09; 1,69]; 0,0013	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,29 [1,06; 1,59]; 0,0040	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C	Innerhalb von 2 h	RR	3,70 [1,44; 14,62]; 0,0025	Ausmaß erheblich
	Innerhalb von 4 h	RR	2,13 [1,26; 3,83]; 0,0019	
	Innerhalb von 6 h	RR	2,18 [1,31; 3,81]; 0,0007	
	Innerhalb von 8 h	RR	2,26 [1,44; 3,76]; 0,0001	
	Innerhalb von 10 h	RR	2,26 [1,49; 3,59]; < 0,0001	
	Innerhalb von 12 h	RR	2,43 [1,63; 3,94]; < 0,0001	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,70 [1,27; 2,41]; 0,0001	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,51 [1,13; 2,01]; 0,0012	
Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C	Innerhalb von 1 h	HR	1,59 [0,58; 4,35]; 0,3575	Ausmaß erheblich
	Innerhalb von 2 h	HR	2,32 [1,35; 3,97]; 0,0023	
	Innerhalb von 4 h	HR	2,33 [1,50; 3,63]; 0,0002	
	Innerhalb von 6 h	HR	2,27 [1,47; 3,51]; 0,0002	
	Innerhalb von 8 h	HR	2,00 [1,33; 3,00]; 0,0009	
	Innerhalb von 10 h	HR	2,10 [1,40; 3,15]; 0,0003	
	Innerhalb von 12 h	HR	2,25 [1,51; 3,34]; < 0,0001	
	Innerhalb von 24 h	HR	2,09 [1,42; 3,09]; 0,0003	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C	Innerhalb von 12 h	HR	3,14 [1,89; 5,21]; < 0,0001	Ausmaß erheblich
	Innerhalb von 24 h	HR	2,63 [1,70; 4,08]; < 0,0001	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome definiert als mindestens „ein wenig schlechter“ im PGI-C, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien	Innerhalb von 12 h	HR	0,39 [0,22; 0,68]; 0,0023	Ausmaß erheblich
	Innerhalb von 24 h	HR	0,46 [0,27; 0,77]; 0,0077	
PGI-S				
PGI-S-Score über Zeit	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-0,02 [-0,23; 0,19]; 0,8468 N.A.	Ausmaß beträchtlich
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-0,25 [-0,46; -0,03]; 0,0236 0,23 [0,02; 0,43]	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-0,52 [-0,74; -0,30]; < 0,0001 0,49 [0,26; 0,72]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-0,68 [-0,93; -0,43]; < 0,0001 0,65 [0,37; 0,93]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-0,42 [-0,70; -0,13]; 0,0039 0,38 [0,10; 0,66]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-0,54 [-0,85; -0,23]; 0,0006 0,50 [0,18; 0,82]	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-0,84 [-1,18; -0,50]; < 0,0001 0,82 [0,42; 1,22]	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-0,22 [-0,49; 0,06]; 0,1233 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-0,28 [-0,57; 0,02]; 0,0667 N.A.	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“ im PGI-S	Innerhalb von 4 h	RR	2,13 [0,86; 5,29]; 0,0898	Ausmaß gering
	Innerhalb von 8 h	RR	1,62 [0,85; 3,08]; 0,1284	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,96 [1,12; 3,41]; 0,0152	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,56 [1,02; 2,37]; 0,0363	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,13 [0,80; 1,58]; 0,3859	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung der Attacken-Schwere im PGI-S	Innerhalb von 4 h	RR	1,77 [1,11; 2,82]; 0,0168	Ausmaß gering
	Innerhalb von 8 h	RR	1,56 [1,07; 2,28]; 0,0143	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,49 [1,08; 2,07]; 0,0116	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,25 [0,99; 1,58]; 0,0236	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,22 [0,98; 1,53]; 0,0372	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere im PGI-S	Innerhalb von 12 h	HR	2,17 [1,31; 3,60]; 0,0045	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 24 h	HR	2,06 [1,31; 3,25]; 0,0046	
	Innerhalb von 48 h	HR	2,00 [1,28; 3,12]; 0,0058	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Steigerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt im PGI-S, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien	Innerhalb von 12 h	HR	0,42 [0,24; 0,75]; 0,0054	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 24 h	HR	0,49 [0,29; 0,82]; 0,0155	
Zeit zur Auflösung der Attacke definert als „keine“ (PGI-S = 0)	Innerhalb von 24 h	HR	2,09 [1,20; 3,64]; 0,0228	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 48 h	HR	1,64 [1,00; 2,70]; 0,2015	
GA-NRS				
GA-NRS-Score	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-0,42 [-0,93; 0,08]; 0,1025 N.A.	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-0,35 [-0,86; 0,17]; 0,1908 N.A.	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-0,81 [-1,34; -0,27]; 0,0032 0,31 [0,09; 0,52]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-0,81 [-1,42; -0,21]; 0,0087 0,31 [0,06; 0,55]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-0,83 [-1,51; -0,14]; 0,0184 0,31 [0,03; 0,59]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-0,54 [-1,28; 0,21]; 0,1612 N.A.	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-0,64 [-1,47; 0,18]; 0,1275 N.A.	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	0,03 [-0,64; 0,70]; 0,9350 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-0,48 [-1,20; 0,23]; 0,1859 N.A.	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 2 Punkte	Innerhalb von 4 h	RR	1,32 [0,93; 1,87]; 0,0744	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 8 h	RR	1,27 [0,94; 1,72]; 0,1064	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,28 [0,97; 1,69]; 0,0835	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,10 [0,87; 1,39]; 0,4240	
	Innerhalb von 48 h	RR	0,99 [0,81; 1,22]; 0,8424	
Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 4 h	HR	1,97 [1,13; 3,45]; 0,0615	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 8 h	HR	1,93 [1,14; 3,27]; 0,0456	
	Innerhalb von 12 h	HR	1,86 [1,12; 3,08]; 0,0489	
	Innerhalb von 24 h	HR	1,69 [1,03; 2,75]; 0,1427	
	Innerhalb von 48 h	HR	1,61 [0,99; 2,61]; 0,2513	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Composite VAS				
VAS-Score über die Zeit	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-1,52 [-5,29; 2,26]; 0,4305 N.A.	Ausmaß gering
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-3,01 [-6,90; 0,88]; 0,1290 N.A.	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-7,03 [-11,04; -3,01]; 0,0006 0,36 [0,13; 0,58]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-9,57 [-14,07; -5,07]; < 0,0001 0,49 [0,23; 0,75]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-8,88 [-14,03; -3,73]; 0,0007 0,45 [0,16; 0,74]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-6,35 [-11,96; -0,73]; 0,0267 0,32 [0,01; 0,62]	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-10,27 [-16,46; -4,08]; 0,0012 0,52 [0,17; 0,88]	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-2,42 [-7,45; 2,62]; 0,3467 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-3,66 [-9,03; 1,71]; 0,1818 N.A.	
VAS-Score über die Zeit (Abdominale Schmerzen)	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-2,06 [-6,97; 2,85]; 0,4101 N.A.	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-3,89 [-8,94; 1,17]; 0,1319 N.A.	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-7,59 [-12,81; -2,36]; 0,0045 0,31 [0,08; 0,55]	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-8,65 [-14,50; -2,79]; 0,0038 0,36 [0,10; 0,62]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-9,78 [-16,47; -3,08]; 0,0042 0,41 [0,10; 0,71]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-8,26 [-15,56; -0,96]; 0,0267 0,34 [0,02; 0,66]	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-9,34 [-17,40; -1,29]; 0,0231 0,38 [0,03; 0,74]	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-4,33 [-10,89; 2,22]; 0,1950 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-4,58 [-11,58; 2,41]; 0,1988 N.A.	
VAS-Score über die Zeit (Hautschmerzen)	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-2,73 [-7,24; 1,78]; 0,2355 N.A.	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-3,06 [-7,70; 1,59]; 0,1971 N.A.	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-7,01 [-11,81; -2,21]; 0,0042 0,31 [0,08; 0,53]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-9,49 [-14,86; -4,11]; 0,0006 0,42 [0,16; 0,68]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-6,75 [-12,90; -0,60]; 0,0316 0,29 [0,01; 0,58]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-4,55 [-11,26; 2,16]; 0,1840 N.A.	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-9,69 [-17,09; -2,29]; 0,0103 0,42 [0,07; 0,78]	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-1,62 [-7,64; 4,41]; 0,5987 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-3,34 [-9,77; 3,08]; 0,3076 N.A.	
VAS-Score über die Zeit (Hautschwellungen)	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	0,19 [-4,76; 5,14]; 0,9398 N.A.	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-2,00 [-7,10; 3,11]; 0,4431 N.A.	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-6,52 [-11,79; -1,25]; 0,0153 0,24 [0,03; 0,45]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-10,61 [-16,51; -4,70]; 0,0004 0,40 [0,15; 0,64]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-10,22 [-16,98; -3,47]; 0,0030 0,38 [0,10; 0,66]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-6,23 [-13,60; 1,14]; 0,0974 N.A.	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-11,61 [-19,74; -3,48]; 0,0051 0,43 [0,10; 0,77]	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-1,33 [-7,95; 5,28]; 0,6925 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-3,14 [-10,19; 3,92]; 0,3835 N.A.	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 4 h	RR	1,38 [0,71; 2,67]; 0,4546	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 8 h	RR	1,40 [0,80; 2,45]; 0,3350	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,61 [1,01; 2,57]; 0,0522	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,21 [0,86; 1,69]; 0,3700	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	Innerhalb von 48 h	RR	1,20 [0,86; 1,69]; 0,3928	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 %	Innerhalb von 4 h	RR	1,47 [0,76; 2,83]; 0,1789	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 8 h	RR	1,25 [0,71; 2,19]; 0,4278	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,18 [0,70; 1,99]; 0,5503	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,12 [0,68; 1,84]; 0,6793	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,11 [0,67; 1,83]; 0,7053	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 4 h	RR	1,41 [0,70; 2,85]; 0,3054	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 8 h	RR	1,23 [0,68; 2,21]; 0,5066	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,28 [0,77; 2,12]; 0,3383	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,15 [0,73; 1,80]; 0,4742	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,14 [0,73; 1,79]; 0,5005	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 4 h	RR	1,27 [0,72; 2,24]; 0,3209	Ausmaß gering
	Innerhalb von 8 h	RR	1,45 [0,92; 2,29]; 0,1018	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,61 [1,07; 2,43]; 0,0156	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,36 [0,95; 1,95]; 0,1236	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,35 [0,94; 1,94]; 0,1373	
Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 50 % zur Baseline	Innerhalb von 12 h	HR	2,51 [1,47; 4,31]; 0,0011	Ausmaß erheblich
	Innerhalb von 24 h	HR	2,44 [1,49; 3,99]; 0,0012	
Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline	Innerhalb von 12 h	HR	1,66 [0,88; 3,13]; 0,1377	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 24 h	HR	1,58 [0,88; 2,85]; 0,1546	
Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline	Innerhalb von 12 h	HR	1,94 [1,10; 3,43]; 0,0524	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 24 h	HR	1,99 [1,18; 3,37]; 0,0426	

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline	Innerhalb von 12 h	HR	1,88 [1,07; 3,34]; 0,0322	Ausmaß gering
	Innerhalb von 24 h	HR	1,76 [1,06; 2,92]; 0,0433	
Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 12 h	HR	1,81 [0,93; 3,54]; 0,0988	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 24 h	HR	1,76 [1,00; 3,11]; 0,1162	
Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 12 h	HR	1,52 [0,77; 3,00]; 0,2960	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 24 h	HR	1,34 [0,72; 2,51]; 0,4472	
Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 12 h	HR	1,90 [0,95; 3,77]; 0,1413	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 24 h	HR	1,45 [0,79; 2,68]; 0,4454	
Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 12 h	HR	1,93 [1,08; 3,45]; 0,0286	Ausmaß gering
	Innerhalb von 24 h	HR	1,70 [1,01; 2,87]; 0,0556	
Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation				
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer zweiten Dosis der Studienmedikation	Innerhalb von 4 h	RR	0,50 [0,26; 0,94]; 0,0143	Ausmaß gering
	Innerhalb von 8 h	RR	0,58 [0,34; 0,94]; 0,0149	
	Innerhalb von 12 h	RR	0,61 [0,39; 0,94]; 0,0115	
	Innerhalb von 24 h	RR	0,67 [0,45; 0,97]; 0,0275	
	Innerhalb von 48 h	RR	0,72 [0,49; 1,02]; 0,0584	
Zeit bis zur Anwendung einer zweiten Dosis der Studienmedikation	Innerhalb von 12 h	HR	0,46 [0,27; 0,77]; 0,0085	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 24 h	HR	0,50 [0,30; 0,82]; 0,0164	
Verwendung von konventionellen Therapien				
Zeit bis zur Anwendung von	Innerhalb von 4 h	HR	0,83 [0,28; 2,48]; 0,7250	Ausmaß gering

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

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
konventionellen Therapien	Innerhalb von 8 h	HR	0,44 [0,20; 0,96]; 0,0364	
	Innerhalb von 12 h	HR	0,55 [0,27; 1,11]; 0,1322	
	Innerhalb von 24 h	HR	0,61 [0,34; 1,11]; 0,1445	
	Innerhalb von 48 h	HR	0,66 [0,38; 1,14]; 0,1881	
Sicherheit				
Gesamtraten UE				
UE	Bis zum Beginn der nächsten Attacke	RR	0,97 [0,51; 1,82]; 0,9081	Kein größerer oder geringerer Nutzen
Nicht-schwere UE		RR	0,91 [0,47; 1,73]; 0,7589	
Schwere UE	N.A.			
SUE	N.A.			
OT-UE	Innerhalb von 48 h	RR	0,48 [0,12; 1,36]; 0,1555	
Nicht-schwere OT-UE	Innerhalb von 48 h	RR	0,48 [0,12; 1,36]; 0,1555	
Schwere OT-UE	N.A.			
OT-SUE	N.A.			
Therapieabbrüche aufgrund von UE	N.A.			
*In der Studie KONFIDENT traten keine Todesfälle auf				
GA-NRS: <i>General Anxiety - Numeric Rating Scale</i> , HR: Hazard Ratio; MWD: Mittelwertdifferenz; N.A.: Nicht berechnet; PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; OT-UE: On-treatment unerwünschtes Ereignis; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: <i>Composite Visual Analogue Scale</i>				

Mortalität

Die Mortalität wurde in der Studie KONFIDENT als Teil der Sicherheit erhoben. Da keine Todesfälle auftraten, ist der Zusatznutzen für die Mortalität *nicht belegt*.

Morbidität

HAE-Attacken treten unvorhersehbar und variabel in unterschiedlichen Schweregraden und an verschiedenen Körperstellen auf. Daraus resultiert eine schwere und belastende Symptomatik. Die Symptome beeinträchtigen und behindern den Patienten durch starke Schwellungen, Schmerzen und Fatigue enorm in seinem Leben und Alltag, beispielsweise durch eine Immobilisierung der Motorik von Händen und Füßen, abdominale Krämpfe, etc. Die teils enormen Schmerzen lassen sich im Falle von abdominalen Attacken in einigen Fällen sogar mit einer Appendizitis vergleichen. Ohne vorherige HAE-Diagnose kann dies zudem zu unnötigen Operationen führen und bedeutet eine zusätzliche Belastung und Beeinträchtigung der Patienten [39]. Die Symptome werden im Verlauf einer Attacke ohne Behandlung schwerer und klingen meist erst nach mehreren Tagen ab [6]. Aus diesem Grund empfehlen diverse HAE-Leitlinien weltweit eine möglichst schnelle Behandlung jeder auftretenden HAE-Attacke, sodass ein Voranschreiten der Attacke und die Verschlimmerung der Symptome verhindert wird und die Patienten möglichst schnell wieder ihrem Alltag ohne Beschwerden nachgehen können [17, 18, 40]. Auch Patientenangaben bestätigen, dass für sie das spürbare Einsetzen einer ersten Linderung der Attacken der relevanteste Zeitpunkt im Verlauf einer Attacke ist; die Patienten wissen ab diesem Zeitpunkt, dass die Attacke nun gestoppt ist und eine Besserung eintreten wird [22].

Sebetralstat ist die erste Akuttherapie mit einer oralen Darreichungsform. In der OLE KONFIDENT-S, in der die teilnehmenden Patienten zu einem großen Teil schon mit der Wirksamkeit von Sebetralstat vertraut waren, betrug die mediane Zeit zur Verwendung von Sebetralstat nach Einsetzen der Symptome 9 min gegenüber von 41 min in der Studie KONFIDENT [8]. Im Vergleich dazu liegt die patientenberichtete mediane Zeit bis zur Verwendung von den bisher verfügbaren, parenteral verabreichten Akuttherapien bei 3,8 h [9]. Eine derart schnellere Behandlung mit Sebetralstat ermöglicht somit auch eine schnellere Verbesserung der Attacke, welche durch Hinauszögern der Verwendung von bisherigen Akuttherapien signifikant länger dauert. Daher wurde in der Studie KONFIDENT nicht nur ein besonderer Fokus auf die allgemeine Verbesserung der Symptome, sondern auch auf das zeitliche Einsetzen der Verbesserung gelegt, welche den Wendepunkt im Verlauf der Attacke darstellt.

Die Veränderung der HAE-Attacke im Vergleich zum Beginn der Attacke wurde in der Studie KONFIDENT patientenberichtet durch den **PGI-C** auf einer 7 Punkte-Skala erfasst. Der PGI-C stellt dar, wie schnell eine patientenrelevante Symptomverbesserung und Kontrolle der Attacke nach Administration der Studienmedikation auftritt. Es zeigt sich ein erheblicher Vorteil zugunsten von Sebetralstat beim Beginn der Symptomverbesserung. Beim primären Endpunkt, der Symptomverbesserung definiert als „ein wenig besser“, erreichen bereits innerhalb von 2 h nach Verwendung der Studienmedikation 56 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Symptomverbesserung gegenüber 30 % der Attacken, welche mit Placebo behandelt wurden.

Die mediane Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung liegt innerhalb von 12 h bei 1,61 h bei Verwendung von Sebetralstat gegenüber von 6,72 h bei Verwendung von Placebo. Ähnliche Zeiten ergeben sich auch nach 24 h. Hier lag die mediane Zeit bei 1,7 h bei Verwendung von Sebetralstat gegenüber 7,3 h bei Verwendung von Placebo. Die Symptomverringerung definiert als „besser“ wurde bei 24 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken in 2 h erreicht gegenüber von nur 6,5 % der mit Placebo behandelten Attacken. Der Vorteil von Sebetralstat zeigt sich demnach sowohl bei Betrachtung der Verbesserung definiert als „ein wenig besser“ als auch in der Kategorie „besser“. Die Ergebnisse der Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung werden in der Langzeitbeobachtung der Studie OLE KONFIDENT-S bestätigt, auch bei Patienten, die eine LTP verwenden [8, 11]. In beiden Studien wurde bei über 94 % der Attacken der primäre Endpunkt mit nur einer Dosis Sebetralstat erreicht [3, 4, 11]. Darüber hinaus konnte die OLE eine sehr hohe Wirksamkeit auch bei laryngealen Attacken zeigen. Hier kam es zu einer medianen Zeit bis zur Symptomverbesserung von 1,3 h, für die bei 96 % der Attacken nur eine Dosis Sebetralstat verwendet wurde [19]. Die kontinuierliche Analyse des PGI-C-Score über die Zeit aus der Studie KONFIDENT bestätigt einen Vorteil von Sebetralstat. Auch bei der mittels PGI-C erhobenen Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome bzw. der Anwendung von konventionellen Therapien ergibt sich ein Vorteil von Sebetralstat. Hier kommt es bei nur 31 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken nach Einnahme der Studienmedikation noch zu einer Verschlechterung der Symptome an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten bzw. zum Einsatz von konventionellen Akuttherapien gegenüber von 48 % der mit Placebo behandelten Attacken. Insgesamt ergibt sich für die Symptomverbesserung, erhoben mittels PGI-C, ein **erheblicher** Vorteil gegenüber Placebo zugunsten von Sebetralstat.

Die Schwere der Attacke sowie die Zeit bis zur vollständigen Auflösung der Attacke wurde patientenberichtet mittels **PGI-S** auf einer 5 Punkte-Skala („keine“, „mild“, „moderat“, „schwer“ und „sehr schwer“), erhoben. Es zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Sebetralstat, bei der Anzahl und dem Anteil der Attacken mit einem ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere sowie bei denen mit einer Auflösung der Attacke innerhalb von 48 h. Hier zeigt sich bei den mit Sebetralstat behandelten Attacken mit 39% eine fast doppelt so häufige erste Verringerung der Attacken-Schwere (definiert als Verbesserung um eine 1 Kategorie an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten im PGI-S) innerhalb von 4 h gegenüber von 22 % bei den mit Placebo behandelten Attacken. Die Behandlung mit Sebetralstat erhöht die Wahrscheinlichkeit innerhalb der ersten 2 h nach Einnahme eine erste Verringerung der Attacken-Schwere im PGI-S zu erreichen um 76 % (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,76 [1,10; 2,81]; 0,0178). Schon innerhalb von 12 h kam es bei 34 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken zu einer vollständigen Auflösung der Attacke definiert als „keine“. Bei Behandlung mit Placebo war dies nur bei 18 % der Attacken der Fall, also fast halb so häufig. Ein Vorteil zeigt sich auch in der zugehörigen Ereigniszeitanalyse. Auch die Interimsanalyse der OLE KONFIDENT-S bestätigt eine schnelle Verringerung der Attacken-Schwere (Median 4,2 h) sowie vollständige Auflösung der Attacke (Median 14,8 h) [11]. Beim ersten Auftreten entweder einer Erhöhung der Attacken-Schwere oder der Verwendung konventioneller Akuttherapien zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ebenfalls ein beträchtlicher Vorteil zugunsten von Sebetralstat. Weiterhin bestätigen die kontinuierlichen Analysen einen Vorteil

von Sebetralstat für die Attacken-Schwere. Insgesamt ergibt sich für die Attacken-Schwere, erhoben mittels PGI-S, ein **beträchtlicher** Vorteil zugunsten von Sebetralstat.

Die häufigsten Symptome von Schwellungen bedingt durch HAE-Attacken sind Schmerzen der Haut und des Gewebes, sowie abdominale Schmerzen. Das Ausmaß dieser Symptome wurde in der Studie KONFIDENT spezifisch mittels visueller analoger Skala (**Composite VAS**) untersucht. Die Composite VAS besteht aus den drei Komponenten (Abdominalschmerzen, Hautschmerzen, Hautschwellungen), welche ebenfalls separat ausgewertet wurden. Die Responderanalysen ergeben bei der Anzahl und dem Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschwellung um mindestens 15 % der Gesamtskala der VAS einen Vorteil zugunsten von Sebetralstat. Die Ereigniszeitanalyse ergibt einen erheblichen Vorteil zugunsten von Sebetralstat bei der Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 50 % zur Baseline im Gesamtscore. Bei Betrachtung der einzelnen Symptome zeigt sich ein beträchtlicher Vorteil bei der Verringerung der Hautschmerzen. Es besteht außerdem ein geringer Vorteil bei der Verringerung der Hautschwellungen. Dieser zeigt sich auch bei der Analyse der Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung um mindestens 15 % der Gesamtskala, gemessen mittels VAS. Insgesamt ergibt sich für die Verbesserung der HAE-Symptomatik, erhoben mittels *Composite VAS*, ein **geringer** Vorteil zugunsten von Sebetralstat.

Neben den verschiedenen physischen Symptomen treten bei HAE-Patienten oft auch mentale Beschwerden im Zusammenhang mit der Erkrankung und auch im Zusammenhang mit der Verabreichung der Medikation auf. Studien aus Nordamerika, Europa und Australien berichten davon, dass bis zu 50 % der HAE-Patienten unter einer Angststörung und bis zu 24 % an einer Depression leiden. Diese hängen zum Teil auch mit den bisherigen Akuttherapien und der Angst vor intravenösen oder subkutanen Verabreichungen zusammen [27-29]. Daher wurden die Ängste der Patienten im Verlauf einer HAE-Attacke in der Studie KONFIDENT patientenberichtet mittels **GA-NRS**-Fragebogen erfasst. Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil nach 8 h und 12 h bei der Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala zugunsten von Sebetralstat vor. Darüber hinaus zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Sebetralstat besonders am Anfang der Attacke. Dies ist insofern besonders relevant, da zu Anfang der Attacke die Sorge und Angst am höchsten sind und mit Einsetzen der Wirkung der Akutmedikation anfängt abzunehmen. Die Korrelation zwischen der Abnahme der Angst und dem Wirkeintritt von Sebetralstat konnte in der KONFIDENT Studie demonstriert werden. So erreichen innerhalb von 4 h 65 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Verringerung des GA-NRS um mindestens 2 Punkte gegenüber von 47 % der mit Placebo behandelten Attacken. Dies wird durch die Ereigniszeitanalyse bestätigt.

In der Studie KONFIDENT konnten die Patienten eine zweite Dosis der Studienmedikation oder ihre konventionelle Akuttherapie verwenden, wenn dies nach Einschätzung der Patienten notwendig war. Die Gründe für die Verwendung einer zweiten Dosis oder von konventionellen Therapien mussten jedoch nicht dokumentiert werden. Gründe für eine zweite Dosis könnten die bei Patienten bestehende Unsicherheit über den Wirkeinsatz der Studienmedikation sowie die mit der Attacke verbundenen Ängste sein. Zudem waren die Probanden verblindet und

wussten nicht, ob sie Sebetralstat oder Placebo einnahmen. Insbesondere für Sebetralstat gilt, dass die Patienten noch nicht mit der Medikation und Wirkung vertraut waren und daher noch eine zweite Dosis angewendet haben könnten. Dafür spricht, dass mehr als 94 % der in KONFIDENT mit Sebetralstat behandelten Attacken den primären Endpunkt mit nur 1 Dosis erreichten [3]. Die Patienten nahmen also z. T. eine weitere Dosis ein, obwohl sie den primären Endpunkt schon erreicht hatten. Diese Ergebnisse werden durch die Daten der OLE KONFIDENT-S bestätigt. Hier ergab die Auswertung, dass ebenfalls 94 % der Attacken den Beginn der Symptomverbesserung mit einer einzigen Dosis Sebetralstat erreicht haben [4]. Bei laryngealen Attacken lag der Anteil sogar bei 96 % [19]. Es zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Sebetralstat für die geringere Anzahl und den geringeren Anteil der Attacken, die mit einer zweiten Dosis der Studienmedikation behandelt wurden. Innerhalb von 4 h wurden 16 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken mit einer zweiten Dosis behandelt. Bei Placebo-Behandlung kam es bei 32 % der Attacken zur Anwendung einer zweiten Dosis. Bei der Zeit bis zur Anwendung einer zweiten Dosis der Studienmedikation ergibt sich ein beträchtlicher Vorteil zugunsten von Sebetralstat, welcher die Ergebnisse der binären Analysen bestätigt. Unter Sebetralstat kam es bei 13,8% (300 mg Sebetralstat) und 8,6% (600 mg Sebetralstat) der Attacken zur Anwendung von konventioneller Therapie vs. 25% bei Placebo. In der OLE reduzierte sich dieser Wert auf 5,6% der Attacken. Darüber hinaus betrug die mediane Zeit zur Verwendung von Sebetralstat nach Einsetzen der Symptome 9 min in der OLE KONFIDENT-S gegenüber von 41 min in der Studie KONFIDENT [8]. Patientenbefragungen haben gezeigt, dass die durchschnittliche Zeit zur Behandlung mit zu injizierenden Akuttherapien bei 3.8h [5, 9]. Dies spricht dafür, dass die Patienten Vertrauen in die Wirksamkeit von Sebetralstat aufgebaut haben und da sie in der OLE wussten, dass sie Verum erhielten, weniger konventionelle Therapie einsetzen. Bei der Zeit bis zur Anwendung von konventionellen Therapien ergibt sich ein Vorteil zugunsten von Sebetralstat. Innerhalb von 8 h wurden 12 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken mit konventionellen Akuttherapien behandelt. Dieser Anteil lag bei den mit Placebo behandelten Attacken bei 24 %. Dieser Vorteil zeigt sich auch zu allen Zeitpunkten bis nach 24 h. Insgesamt ergibt sich somit bei der Verwendung einer zweiten Dosis der Studienmedikation oder Anwendung von konventionellen Akuttherapien ein **beträchtlicher** Vorteil zugunsten von Sebetralstat.

Sicherheit

In der Kategorie Sicherheit zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Gesamtrate der UE, den schweren UE sowie den schwerwiegenden UE – auch bei Betrachtung der *on-treatment* Ereignisse

Demnach stehen dem Zusatznutzen von Sebetralstat für die Endpunkte aus der Kategorie Morbidität keine Nachteile in der Kategorie Sicherheit gegenüber; es kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Sebetralstat in der Kategorie Sicherheit abgeleitet werden. Insgesamt traten wenige UE in der Studie KONFIDENT auf und keine Therapieabbrüche aufgrund von UE. Dieses gute Sicherheitsprofil wird durch die Sicherheitsergebnisse der OLE KONFIDENT-S bestätigt, in der ebenfalls nur wenige UE auftraten [8]. Im Gegensatz dazu kommt es bei den bisher verfügbaren Akuttherapien bei der parenteralen Anwendung zu Nebenwirkungen und Schmerzen an der Einstichstelle. Diese traten insbesondere bei der

Verwendung von Icatibant (vermittelt durch die Aktivierung des MRGPRX2 Rezeptors) bei 97% der Patienten auf und wurden als teils sehr schmerzhaft eingestuft [41]. Intravenös zu verabreichende Arzneimittel wie die C1-INH weisen aufgrund ihrer Applikationsart ein erhöhtes Potenzial für Komplikationen auf. Das Verabreichen kann nicht nur scheitern, es können auch Arterien und Nerven geschädigt werden, Hämatome und Blutungen sowie lokale Infektionen und Abszesse auftreten. Auch Hautnekrosen, Thrombosen und systemische Komplikationen wie Übelkeit, Erbrechen und vasovagale Synkopen sind möglich [42-44]. Diese Nebenwirkungen erschweren eine leitlinienkonforme, niederschwellige Behandlung jeder Attacke zu einem schnellstmöglichen Zeitpunkt aufgrund der parenteralen Anwendungsform der Akuttherapien. Durch die orale Darreichungsform von Sebetralstat besteht diese Hürde zum schnellen Einsatz nicht [41, 45].

Es ergibt sich somit für die Kategorie Sicherheit *weder ein Vorteil noch ein Nachteil* für Sebetralstat.

Fazit zum Zusatznutzen von Sebetralstat

In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte zeigen zahlreiche der untersuchten Wirksamkeitsendpunkte zur Morbidität einen signifikanten Vorteil im therapierelevanten Nutzen bei gleichzeitig guter Verträglichkeit gegenüber Placebo.

Diese umfassen besonders statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile bei den Endpunkten mit der höchsten Patientenrelevanz: der schnellen Verbesserung schwerwiegender HAE-Symptome sowie der Schwere der Attacke und der vollständigen Auflösung der Attacke (PGI-C, PGI-S).

So zeigt sich schon durch eine erste Verbesserung der Symptome innerhalb einer medianen Zeit von 1,7 h ein schnelles Ansprechen und eine schnelle Linderung nach Verwendung von Sebetralstat. Diese Ergebnisse werden durch die statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Attacken-Schwere sowie der vollständigen Auflösung der Attacke (PGI-S) bei 34 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken innerhalb von 12 h bestärkt.

Darüber hinaus kommt es bei signifikant mehr Attacken, welche mit Placebo behandelt wurden, zu einer Verschlechterung der Symptome bzw. zum Einsatz von konventionellen Akuttherapien oder einer zweiten Dosis der Studienmedikation. Zwar kommt es auch nach der Behandlung mit Sebetralstat bei einigen Attacken zu einer anschließenden Verwendung von konventionellen Akuttherapien oder einer zweiten Dosis Sebetralstat, jedoch findet dies im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Attacken weniger häufig sowie später statt. Zudem ist hervorzuheben, dass mehr als 94 % der in KONFIDENT mit Sebetralstat behandelten Attacken den primären Endpunkt mit nur 1 Dosis erreichten [3]. Die Gründe, warum Patienten eine zweite Dosis oder konventionelle Therapie anwendeten, wurden nicht erfasst. Dass Patienten trotz Einnahme von Sebetralstat in einigen Fällen noch zu einer konventionellen Akuttherapie oder einer zweiten Dosis griffen, könnte damit zusammenhängen, dass die Patienten in der Studie noch nicht mit Sebetralstat vertraut sind und daher erst mit der Zeit die sehr gute Wirksamkeit von Sebetralstat kennenlernen. Darüber hinaus sind die Patienten verblindet und wissen nicht, ob sie ihre Attacke mit Sebetralstat oder Placebo behandelt haben.

Dies könnte ebenfalls dazu führen, dass die Patienten in dieser Studie leichter die Entscheidung treffen, doch noch eine konventionelle Akuttherapie einzunehmen, auch wenn dies möglicherweise gar nicht nötig gewesen wäre. Diese Annahme lässt sich mit den Studiendaten der offenen OLE KONFIDENT-S untermauern. Ein Teil der in diese Studie eingeschlossenen Patienten (44 %) hatte schon an der Studie KONFIDENT teilgenommen. Deshalb hatten sie bereits Erfahrung zur Wirkung von Sebetralstat gesammelt und wussten aufgrund des einarmigen Designs der Extensionsstudie, dass sie Sebetralstat und kein Placebo zur Behandlung ihrer Attacke verwendet haben. Somit konnten sie sich auf die Wirkung von Sebetralstat verlassen. 5,6 % der in der Studie KONFIDENT-S behandelten HAE-Attacken wurden innerhalb von 12 h mit konventionellen Akuttherapien behandelt. Auch der Anteil an Patienten, der eine HAE-Attacke mit 2 Dosen der Studienmedikation behandelt hat, sank von 33 % in der Studie KONFIDENT auf 19 % in der OLE KONFIDENT-S [4]. Damit zeigten sich in der OLE, welche die klinische Realität abbilden sollte, deutlich geringere Zahlen zur zweiten Dosierung und zur Einnahme einer konventionellen Therapie.

Auch bei der Betrachtung spezifischer Symptome wie Hautschwellungen, Hautschmerzen und abdominale Schmerzen (*Composite VAS*) zeigen sich in der Studie KONFIDENT Vorteile gegenüber Placebo. Besonders bei der Verringerung von Hautschmerzen und Hautschwellungen zeigt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Sebetralstat.

Weiterhin können mentale Beschwerden mit HAE in Zusammenhang gebracht werden. So kommt es unter anderen zu Depressionen und Angststörungen. Diese hängen zum einen mit der Angst vor dem Auftreten von HAE-Attacken und dem durch die Erkrankung belasteten und eingeschränkten Alltag zusammen. Zum anderen kann auch die Angst davor, sich selbst die verfügbaren Akuttherapien bei Beginn einer Attacke injizieren zu müssen, zu Angststörungen und dem Herausögern der Behandlung führen. Eine verzögerte Behandlung führt in der Regel zu schwereren Attacken mit einer verlängerten Genesungszeit und schränkt den Alltag der Patienten so noch weiter ein [5, 6]. Die Ausprägung der Angst der Patienten wurde in der Studie KONFIDENT mittels GA-NRS erfasst. Hier lag ein statistisch signifikanter Vorteil nach 8 h und 12 h bei der Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala zugunsten von Sebetralstat vor. Darüber hinaus zeigen sich numerische Vorteile zugunsten von Sebetralstat bei der Verringerung des GA-NRS um 2 Punkte. Ähnlich wie bei der Verwendung von konventionellen Therapien oder einer zweiten Dosis ist davon auszugehen, dass die Patienten noch nicht mit der Wirksamkeit von Sebetralstat vertraut waren und zudem nicht wussten, ob die bestehende Attacke mit Placebo behandelt wurde. Dadurch kann ein Grundvertrauen in die Therapie gefehlt haben, wodurch das Angstlevel der Patienten im Verlaufe einer Attacke nur langsam sinkt. Dies lässt sich anhand von zusätzlichen publizierten Analysen auf Basis der Studie KONFIDENT untermauern. Hier konnte eine Relation zwischen dem Einsetzen der Symptomverbesserung, also einem klaren, klinisch signifikanten Zeichen der Wirksamkeit von Sebetralstat, und der Reduktion des GA-NRS gezeigt werden [7].

Bei der Zeit bis zur Behandlung einer Attacke zeigt sich zudem ein weiterer elementarer Vorteil von Sebetralstat. In der OLE KONFIDENT-S betrug die mediane Zeit zur Verwendung von

Sebetralstat nach Einsetzen der Symptome 9 min gegenüber von 41 min in der Studie KONFIDENT [8]. Patientenbefragungen haben gezeigt, dass die durchschnittliche Zeit zur Behandlung mit zu injizierenden Akuttherapien bei 3,8h liegt [5, 9]. Dies lässt vermuten, dass mit Sebetralstat vertraute Patienten aufgrund der oralen Darreichungsform, der hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit, ihre HAE-Attacken erstmals gemäß den Leitlinien schnellstmöglich behandeln und so die Hürde, welche durch die parenteralen Akuttherapien besteht, überwunden wird. Die parenterale Verabreichungsform führt zu Angst vor der Behandlung der Attacke sowie den möglichen Nebenwirkungen. Darüber hinaus führen Patienten diese Akuttherapien selten mit sich, da das Verabreichen von Injektionen besonders an öffentlichen Orten unangenehm und mit sozialen Stigmata verbunden ist, so dass die Patienten ihre Attacken lieber zu Hause behandeln [5, 6]. Daher stellt die orale Gabe von Sebetralstat einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung von akuten HAE-Attacken dar, da die gute Wirksamkeit und das schnelle Anwenden von Sebetralstat dazu führen kann, dass die Attacke deutlich früher gestoppt wird, nicht ihre volle Stärke erreicht und so der Leidensdruck der Patienten minimiert wird. Große Barrieren wie die Angst vor einer Attacke und deren Auswirkungen sowie die Angst vor der Injektion/Infusion der Akuttherapie werden somit aufgehoben. Dies wurde auch durch erste Patientenberichte des durch das BfArM genehmigte *Compassionate Use* Programms von Sebetralstat bestätigt. Durch die orale Verabreichungsform können die Patienten sofort bei den ersten Anzeichen einer Attacke Sebetralstat einnehmen, auch wenn sie zu dem Zeitpunkt unterwegs sind und keine Möglichkeit hätten, andere Akuttherapien einzunehmen. So wird das Fortschreiten der Attacke frühestmöglich gestoppt.

Die gute Wirksamkeit von Sebetralstat zeigte sich in der OLE KONFIDENT-S auch bei Betrachtung unterschiedlicher Lokalisationen der Attacken. So trat unter anderem die erste Symptomverbesserungen sowohl bei laryngealen als auch bei abdominalen Attacken im Median nach 1,3 h auf. Im Median trat die Verringerung der Attacken-Schwere innerhalb von 3,5 h (abdominale Attacken) bzw. 4,3 h (laryngeale Attacken) auf [10]. Diese gute Wirksamkeit zeigte sich sowohl mit als auch ohne Anwendung einer Langzeitprophylaxe [11].

HAE-Attacken treten meist schon im Kinder- und Jugendalter auf und korrelieren mit einer höheren Rate an Angststörungen, verglichen mit gesunden Kindern [12]. Besonders das Verabreichen von parenteralen Akuttherapien stellt einen großen Stressfaktor für Jugendliche dar, da dies nur schwer in den Schulalltag zu integrieren ist und soziales Stigma erzeugt [13]. Eine gepoolte Analyse der Studien KONFIDENT und KONFIDENT-S hat ergeben, dass Jugendliche von 12 bis 17 Jahren ihre Attacken schneller behandelt haben als Erwachsene (4 min vs. 16 min). Dabei zeigte sich mit 1,8 h eine vergleichbare Zeit bis zur ersten Symptomverbesserung in beiden Altersgruppen. Eine erste Verringerung der Attacken-Schwere wurde bei Jugendlichen innerhalb von 3,5 h erreicht [13]. Durch die orale Verabreichungsform von Sebetralstat erhalten auch Jugendliche eine wirksame und sichere Akuttherapie, welche auch im Schulalltag und im Tagesablauf simpel und ohne mögliche verbundene soziale Stigmata eingenommen werden kann.

In der Kategorie Sicherheit zeigen sich im Vergleich zu Placebo keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Gesamtrate der UE, der schweren UE sowie der schwerwiegenden UE – auch nicht bei Betrachtung der *on-treatment* Ereignisse. Es traten insgesamt sehr wenig UE und keine SUE oder schwere UE auf. Sebetralstat zeigt ein Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit Placebo, ist daher sehr gut verträglich, sodass auch mögliche Nebenwirkungen keine Hürde für die Einnahme als Akuttherapie darstellen. Dies wird durch die OLE KONFIDENT-S bestätigt und steht im starken Kontrast zu den Nebenwirkungen der bisher verfügbaren Akuttherapien, welche eine einfache und frühzeitige Behandlung jeder Attacke verhindern.

Bei einem indirekten Vergleich von Sebetralstat mit rhC1INH (Ruconest®) wurde die Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung der beiden Arzneimittel verglichen, was für beide eine ähnliche Wirksamkeit ergab, mit einem numerischen Vorteil für Sebetralstat [14]. Auch wenn die Studien die formalen Kriterien des G-BA für einen indirekten Vergleich nicht erfüllen und sich daher keine formal validen Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung aus diesem Vergleich ziehen lassen, zeigt dieser auf, dass Sebetralstat als oral verabreichte Akuttherapie keinen verzögerten Wirkeintritt im Vergleich zu einer parenteralen Medikation hat. Pharmakokinetische (PK) Daten belegen, dass schon 15 min nach Einnahme von Sebetralstat eine Hemmung von > 80 % der PKa erfolgt und damit die Attacke unterbunden wird. Die klinische Relevanz der PK-Daten wird durch die Auswertung zum Ende des Fortschreitens der Attacken in der Studie KONFIDENT bestätigt, welche bei Verwenden von Sebetralstat bei 19,8 min lag [15]. Sebetralstat hat den für die Patienten relevanten Vorteil einer oralen Anwendung, die eine schnellstmögliche und stressfreiere Behandlung einer HAE-Attacke ermöglicht.

Zusammenfassend deckt Sebetralstat den Bedarf an einer schnell und gut wirksamen sowie sehr verträglichen Akuttherapie, welche erstmals eine schnellstmögliche und leitlinienkonforme Behandlung von akuten Attacken des HAE ermöglicht. Bei HAE handelt es sich um eine seltene hereditäre Erkrankung und Patienten stehen parenterale Akutmedikationen sowie Langzeitprophylaxen (welche die Anzahl an Attacken verringern können) zur Verfügung. Allerdings kommt es weiterhin zu Attacken bei Patienten und oft kann keine vollständige Freiheit von Attacken nicht erreicht werden. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass allen Patienten eine wirksame Akuttherapie zur Verfügung steht und dass diese bei Einsetzen von Attacken auch schnellstmöglich eingenommen werden kann. Dies ist eine der Hauptaussagen der Leitlinien [16-18]. Besonders die Schwierigkeit der Selbstinjektion bestehender Akuttherapien, die damit verbundene Angst vor der Verabreichung und der logistischen Schwierigkeit, diese immer mitzuführen, führen dazu, dass viele HAE-Attacken gar nicht oder zu spät und somit nicht leitlinienkonform behandelt werden. Sebetralstat ist das erste und einzige zugelassene, oral zu verabreichende Arzneimittel für die Behandlung von HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. In der Zulassungsstudie KONFIDENT konnte die sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit von Sebetralstat erwiesen werden. Sebetralstat ermöglicht eine Behandlung schon wenige Minuten nach Einsetzen der Attacke und deckt damit den ungedeckten therapeutischen Bedarf nach einer wirksamen und einfach sowie angstfrei zu verabreichenden Akuttherapie; damit kann eine leitlinienkonforme Behandlung akuter Attacken erstmalig gewährleistet werden. Die OLE KONFIDENT-S konnte

die Wirksamkeit und Sicherheit nicht nur bestätigen, sondern auch zeigen, dass Sebetralstat bei den lebensbedrohlichen laryngealen Attacken zu einer frühen Symptomverbesserung und Kontrolle der Attacke führt [19].

In der Gesamtbetrachtung lässt sich für Sebetralstat als Akuttherapie für die Behandlung von HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit akuten HAE-Attacken	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention

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

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

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

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

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

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) (2025): Sponsor's report on the maintenance of designation criteria at the time of MA or type II variation application for a designated orphan medicinal product
2. KalVista Pharmaceuticals Inc. (2025): Ekterly 300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2025 [Zugriff: 08.10.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Honda D, Hide M, Ohsawa I, Watanabe Y, Hao J, Smith MD, et al. (2024): Sebetralstat KONFIDENT Is the First Phase 3 On-demand HAE Trial to Include Japanese Sites. [Zugriff: 05.06.2025]. URL: https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2024/06/150205369-JDA-Poster_Final-Layout.pdf.
4. Farkas H, Anderson J, Bouillet L, Caballero T, Cancian M, Craig T, et al. (2025): Long-term Safety and Effectiveness of Sebetralstat: Interim Analysis of KONFIDENT-S Open-label Extension. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice;
5. Betschel S (2025): Factors Contributing to Non-Compliance With On-Demand Treatment Guidelines in Hereditary Angioedema.
6. Betschel SD, Caballero T, Jones DH, Longhurst HJ, Manning M, van Kooten S, et al. (2024): The complexities of decision-making associated with on-demand treatment of hereditary angioedema (HAE) attacks. Allergy, Asthma & Clinical Immunology; 20(1):43.
7. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Busse P, Caballero T, Cohn DM, et al. (2025): Anxiety Associated with HAE Attacks: Results from the Phase 3 KONFIDENT Trial of Oral Sebetralstat. [Zugriff: 03.06.2025]. URL: https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/05/C1INH-2025_KONFIDENT-GA-NRS-Presentation_FINAL_23May2025.pptx.

8. Farkas H, Riedl M, Aygören-Pürsün E, Lumry W, Zanichelli A, Hao J, et al. (2024): KONFIDENT-S Interim Analysis: Sebetralstat for HAE Attacks (Including Laryngeal). [Zugriff: 15.05.2025]. URL: https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/04/Bradykinin_2024_KON-S.Oral_FINAL.pptx.
9. Christiansen S, O'Connor M, Craig T, Radojicic C, Wedner HJ, Danese S, et al. (2025): On-demand treatment of hereditary angioedema attacks: Patient-reported utilization, barriers, and outcomes. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*; 134:570-9.e4.
10. Farkas H, Bernstein J, Aygören-Pürsün E, Grivcheva Panovska V, Martinez Saguer I, Cohn DM, et al. (2025): Effectiveness of Sebetralstat for the On-demand Treatment of Mucosal HAE Attacks: Interim Analysis from KONFIDENT-S. [Zugriff: 03.06.2025]. URL: https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/05/C1INH-2025_KON-S-Mucosal_FINAL_27May2025.pptx.
11. Riedl MA, Bernstein J, Li H, Manning M, Raasch J, Hao J, et al. (2025): Safety and Effectiveness of Sebetralstat in Patients with Hereditary Angioedema Receiving Long-term Prophylaxis: Interim Analysis from the KONFIDENT-S Open-label Study. [Zugriff: 15.05.2025]. URL: https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/04/WSAAI-2025_Poster_KONFIDENT-S-LTP_FINAL_02-05-25.pdf.
12. Kessel A, Farkas H, Kivity S, Veszeli N, Köhalmi KV, Engel-Yeger B (2017): The relationship between anxiety and quality of life in children with hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol*; 28(7):692-8.
13. Cohn DM, Kessel A, Kinaciyan T, Arnaout R, Peter JG, Wedner HJ, et al. (2025): On-demand Treatment of HAE Attacks with Sebetralstat in Adolescents: Pooled Analysis from KONFIDENT and KONFIDENT-S [Zugriff: 03.06.2025]. URL: https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/02/AAAAI-2025-Pooled-Adolescent-Oral_FINAL_13Feb2025.pdf.
14. Li HH, Aygören-Pürsün E, Magerl M, Craig TJ, Manning ME, Hummel N, et al. (2025): Indirect treatment comparison of oral sebetralstat and intravenous recombinant human C1 esterase inhibitor for on-demand treatment of hereditary angioedema attacks. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*; 21(1):10.
15. Lumry William R, Anderson J, Bernstein Jonathan A, Cancian M, Cohn Danny M, Farkas H, et al. (2025): Time to End of Progression of Hereditary Angioedema Attacks Treated with Sebetralstat. [Zugriff: 09.07.2025]. URL: https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/05/C1-INH-Time-to-End-of-Progression-Poster_Final_21May2025.pdf.
16. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. (2019): The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*; 15:72.
17. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. (2019): Leitlinie: Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. *Allergo Journal* 28(1):16-29.
18. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün 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.
19. Bernstein J, Aygören-Pürsün E, Grivcheva-Panovska V, Martinez-Saguer I, Cohn DM, Lumry W, et al. (2025): Effectiveness of Sebetralstat for the On-demand Treatment of Laryngeal Hereditary Angioedema Attacks: Interim Analysis from KONFIDENT-S.

- [Zugriff: 20.05.2025]. URL: https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/02/AAAAI-2025-Laryngeal-Poster_FINAL_21Feb2025.pdf.
20. European Medicines Agency (EMA) (2025): Assessment report - Ekterly. [Zugriff: 08.10.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ekterly>.
 21. 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.
 22. Cohn DM, Aygören-Pürsün E, Bernstein JA, Farkas H, Lumry WR, Maurer M, et al. (2023): Evaluation of patient-reported outcome measures for on-demand treatment of hereditary angioedema attacks and design of KONFIDENT, a phase 3 trial of sebetralstat. *Clin Transl Allergy*; 13(9):e12288.
 23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): 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 Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 23.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6937/2020-10-15_AM-RL-XII_Givosiran_D-536_TrG.pdf.
 24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). [Zugriff: 23.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7552/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_TrG.pdf.
 25. 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) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis). [Zugriff: 23.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9828/2023-10-05_AM-RL-XII_Dupilumab_D-915_TrG.pdf.
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 23.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8266/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712_TrG.pdf.
 27. Banerji A, Davis KH, Brown TM, Hollis K, Hunter SM, Long J, et al. (2020): Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*; 124(6):600-7.
 28. Savarese L, Mormile I, Bova M, Petraroli A, Maiello A, Spadaro G, et al. (2021): Psychology and hereditary angioedema: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*; 42(1):e1-e7.
 29. Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, et al. (2021): Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 16(1):94.

30. Manning M, van Kooten S, Heckmann M, Danese S, Goga L, Ogbogu PO (2023): Anxiety Associated with On-Demand Treatment of HAE Attacks May Result in Suboptimal Attack Managemen. [Zugriff: 27.11.2024]. URL: https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2024/05/MANNING-HAJ_-_Anxiety_about_on-demand_treatment.Poster.ACAAI_FINAL.pdf.
31. KalVista Pharmaceuticals, Ltd (2022): KVD900-301 - A Phase III, Crossover Trial Evaluating the Efficacy and Safety of KVD900 (Sebetralstat) for On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients With Hereditary Angioedema (HAE) (NCT05259917). Stand des Eintrags: 02.05.2025 [Zugriff: 18.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259917>.
32. KalVista Pharmaceuticals Ltd (2022): KVD900-301 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3, Three-way Crossover Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of KVD900, an Oral Plasma Kallikrein Inhibitor, for On-Dema (2021-001226-21). [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001226-21.
33. KalVista Pharmaceuticals, Ltd (2022): KVD900-301 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3, Three-way Crossover Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of KVD900, an Oral Plasma Kallikrein Inhibitor, for On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients With Hereditary Angioedema Type I or II (NCT05259917). Stand des Eintrags: 05.05.2025 [Zugriff: 18.08.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05259917>.
34. KalVista Pharmaceuticals, Ltd (2022): KVD900-302 - An Open-label Extension Trial to Evaluate the Long-term Safety of KVD900 (Sebetralstat) for On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients With Hereditary Angioedema (HAE) (NCT05505916). Stand des Eintrags: 27.12.2024 [Zugriff: 18.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05505916>.
35. KalVista Pharmaceuticals Ltd (2022): KVD900-302 - An Open-label Extension Trial to Evaluate the Long-term Safety of KVD900, an Oral Plasma Kallikrein Inhibitor, for On-demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients with He (2021-001176-42). [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001176-42.
36. KalVista Pharmaceuticals Ltd. (2024): CLINICAL TRIAL REPORT - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3, Three-way Crossover Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of KVD900, an Oral Plasma Kallikrein Inhibitor, for On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients with Hereditary Angioedema Type I or II (KONFIDENT) - VERTRAULICH.
37. Riedl MA, Farkas H, Aygören-Pürsün E, Psarros F, Soteres Daniel F, Staevska M, et al. (2024): Oral Sebetralstat for On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. *New England Journal of Medicine*; 391(1):32-43.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Allgemeine Methoden - Version 7.0. [Zugriff: 08.10.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
39. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M (2013): Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol*; 9(1):29.

40. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. (2021): US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 9(1):132-50.e3.
41. Aberer W, Maurer M, Reshef A, Longhurst H, Kivity S, Bygum A, et al. (2014): Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy*; 69(3):305-14.
42. Beecham GB, Tackling G (2025): Peripheral Line Placement. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.
43. Chaudhary MK, Dhakaita SK, Ray R, Baruah TD (2020): Local complications of intravenous access - an often underestimated entity. *J Family Med Prim Care*; 9(12):6073-7.
44. Rapp SE, Pavlin DJ, Nessly ML, Keyes H (1993): Effect of patient position on the incidence of vasovagal response to venous cannulation. *Arch Intern Med*; 153(14):1698-704.
45. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. (2011): Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*; 107(6):529-37.e2.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-113: Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.08.2025	
Zeitsegment	1946 to August 15, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [21]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Angioedemas, Hereditary/	1762
2	HAE.mp.	3259
3	exp "complement c1 inhibitor protein"/	1573
4	((complement and c1 and inhibitor and protein) or "complement c1 inhibitor protein" or (c1 and inh) or "c1 inh" or "c1 inhibitor human" or (c1 and esterase and inhibitor)).mp.	3504
5	1 or 2 or 3 or 4	5947
6	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1224853
7	(Sebetralstat or KVD900 or KVD-900).mp.	15
8	5 and 6 and 7	4

Tabelle 4-114: Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.08.2025	
Zeitsegment	1974 to 2025, August 14	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong [21]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Angioedemas, Hereditary/	27349
2	HAE.mp.	6460
3	exp "complement c1 inhibitor protein"/	6568
4	((complement and c1 and inhibitor and protein) or "complement c1 inhibitor protein" or (c1 and inh) or "c1 inh" or "c1 inhibitor human" or (c1 and esterase and inhibitor)).mp.	5580
5	1 or 2 or 3 or 4	33131
6	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	2102321
7	(Sebetralstat or KVD900 or KVD-900).mp.	76
8	5 and 6 and 7	41

Tabelle 4-115: Bibliografische Literaturrecherche in Cochrane

Datenbankname		EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		18.08.2025
Zeitsegment		Stand: Juli 2025
Suchfilter		Keine Einschränkung
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Angioedemas, Hereditary/	177
2	HAE.mp.	481
3	exp "complement c1 inhibitor protein"/	123
4	((complement and c1 and inhibitor and protein) or "complement c1 inhibitor protein" or (c1 and inh) or "c1 inh" or "c1 inhibitor human" or (c1 and esterase and inhibitor)).mp.	323
5	1 or 2 or 3 or 4	641
6	(Sebetralstat or KVD900 or KVD-900).mp.	31
7	5 and 6	30

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), 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

Tabelle 4-116: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	18.08.2025
Suchstrategie	(Sebetralstat OR KVD900) AND hereditary angioedema, HAE
Treffer	7
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.08.2025
Suchstrategie	(hereditary angioedema OR HAE) AND (Sebetralstat OR KVD900)
Treffer	3
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	18.08.2025
Suchstrategie	(hereditary angioedema OR HAE) AND (Sebetralstat OR KVD900)
Treffer	14

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nr.	Identifier	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT06467084	KalVista Pharmaceuticals, Ltd. (2024): KVD900-303 - Open-Label Safety, PK, and Efficacy Trial of Sebetralstat (KVD900) in Pediatric Patients (Ages 2-11) With HAE Type I or II (NCT06467084). Stand des Eintrags: 10.07.2025. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06467084	A1
2	NCT05505916	KalVista Pharmaceuticals, Ltd. (2022): KVD900-302 - An Open-label Extension Trial to Evaluate the Long-term Safety of KVD900 (Sebetralstat) for On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients With Hereditary Angioedema (HAE) (NCT05505916). Stand des Eintrags: 27.12.2024. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05505916	A6
3	NCT05511922	KalVista Pharmaceuticals, Ltd. (2022): KVD900-302a - PK Subtrial in Adolescent Patients With HAE Type I or II Participating in the KVD900-302 Trial (NCT05511922). Stand des Eintrags: 18.07.2025. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05511922	A6
4	NCT04208412	KalVista Pharmaceuticals, Ltd. (2019): KVD900-201 - A Phase II, Cross-over Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of KVD900 (Sebetralstat) in the On-demand Treatment of Angioedema Attacks in Adult Subjects With Hereditary Angioedema Type I	A6

		or II (NCT04208412). Stand des Eintrags: 02.05.2025. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04208412	
5	NCT04349800	KalVista Pharmaceuticals, Ltd. (2018): KVD900-101 - A Single Dose Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Food Effect Study of KVD900 (Sebetralstat) in Healthy Volunteers (NCT04349800). Stand des Eintrags: 29.04.2025. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04349800	A6
6	NCT06628713	KalVista Pharmaceuticals, Ltd. (2025): KVD900-EAP-US-1 - Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients 12 Years and Older With HAE Type I or II With Sebetralstat (NCT06628713). Stand des Eintrags: 06.08.2025. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06628713	
ICTRP			
7	NCT06628713	KalVista Pharmaceuticals, Ltd. (2024): KVD900-EAP-US-1 - On Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Post-Trial and Naive Patients 12 Years and Older With Hereditary Angioedema (HAE) Type I or II With Sebetralstat (NCT06628713). Stand des Eintrags: 27.01.2025. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06628713	A6
8	NCT06467084	Kalvista Pharmaceuticals Limited (2024): NCT06467084 - Open-Label Safety, Pharmacokinetic, and Efficacy Trial of Sebetralstat (KVD900) in Pediatric Patients (Ages 2-11) with Hereditary Angioedema Type I or II - KVD900-303 (CTIS2023-507591-44-00). Stand des Eintrags: 02.06.2025. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-507591-44-00	A1
9	CTIS2023-507591-44-00	Kalvista Pharmaceuticals Limited (2024): NCT06467084 - Open-Label Safety, Pharmacokinetic, and Efficacy Trial of Sebetralstat	A6

		(KVD900) in Pediatric Patients (Ages 2-11) with Hereditary Angioedema Type I or II - KVD900-303 (CTIS2023-507591-44-00). Stand des Eintrags: 02.06.2025. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=KVD900-303&rank=1	
10	NCT05505916	KalVista Pharmaceuticals, Ltd. (2022): KVD900-302 - An Open-label Extension Trial to Evaluate the Long-term Safety of KVD900, an Oral Plasma Kallikrein Inhibitor, for On-demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients With Hereditary Angioedema Type I or II (NCT05505916). Stand des Eintrags: 06.01.2025. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT05505916&rank=1	A6
11	2021-001176-42	KalVista Pharmaceuticals Ltd (2022): 2021-001176-42-GR, KVD900-302 - An Open-label Extension Trial to Evaluate the Long-term Safety of KVD900, an Oral Plasma Kallikrein Inhibitor, for On-demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients with Hereditary Angioedema Type I or II - KONFIDENT-S (2021-001176-42). Stand des Eintrags: 15.04.2024. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=2021-001176-42-GR&rank=1	A6
12	2021-001176-42	KalVista Pharmaceuticals Ltd (2022): KVD900-302 - An Open-label Extension Trial to Evaluate the Long-term Safety of KVD900, an Oral Plasma Kallikrein Inhibitor, for On-demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients with Hereditary Angioedema Type I or II - KONFIDENT-S (2021-001176-42). Stand des Eintrags: 18.03.2024. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=2021-001176-42-GR&rank=1	A6
13	NCT05511922	KalVista Pharmaceuticals, Ltd. (2022): KVD900-302a - A Pharmacokinetic Subtrial in Adolescent Patients With Hereditary Angioedema Type I or II Participating in the KVD900-302 Trial	A1

		(NCT05511922). Stand des Eintrags: 21.07.2025. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05511922	
14	NCT04349800	KalVista Pharmaceuticals, Ltd. (2020): KVD900-101 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single Ascending Dose Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of KVD900 Followed by Crossover Sub-studies of KVD900 Formulations, and Food Effect in Healthy Male Volunteers (NCT04349800). Stand des Eintrags: 05.05.2025. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04349800	A1
15	NCT04208412	KalVista Pharmaceuticals, Ltd. (2019): KVD900-201 - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase II, Cross-over Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of KVD900, an Oral Plasma Kallikrein Inhibitor, in the On-demand Treatment of Angioedema Attacks in Adult Subjects With Hereditary Angioedema Type I or II (NCT04208412). Stand des Eintrags: 05.05.2025. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04208412	A2
16	2018-004489-32	KalVista Pharmaceuticals Ltd (2018): KVD900-201 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II, cross-over clinical trial evaluating the efficacy and safety of KVD900, an oral plasma kallikrein inhibitor, in the on-demand treatment of angioedema attacks in adult subjects with hereditary angioedema type I or II (2018-004489-32). Stand des Eintrags: 10.12.2019. [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2018-004489-32-GB	A2
EU-CTR			
17	2021-001176-42	KalVista Pharmaceuticals Ltd (9-30): KVD900-302 - An Open-label Extension Trial to Evaluate the Long-term Safety of KVD900, an Oral Plasma Kallikrein Inhibitor, for On-demand Treatment of Angioedema	A6

		Attacks in Adolescent and Adult Patients with He... (2021-001176-42). [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001176-42	
18	2018-004489-32	KalVista Pharmaceuticals Ltd (3-13): KVD900-201 - A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II, cross-over clinical trial evaluating the efficacy and safety of KVD900, an oral plasma kallikrein inhibitor, in the on-demand treatment of ... (2018-004489-32). [Zugriff: 18.08.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004489-32	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-117 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 4-117 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KONFIDENT (KVD900-301)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sebetralstat als Akuttherapie von HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei der Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte Studie im <i>Cross-Over</i> Design mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1:1 auf verschiedene Behandlungssequenzen von Sebetralstat (300 mg und 600 mg) und Placebo.</p> <p><u>Sebetralstat</u></p> <p>Die Patienten nahmen entweder 300 mg Sebetralstat (1 Tablette Sebetralstat und 1 Placebotablette) oder 600 mg Sebetralstat (2 Tabletten Sebetralstat) bei einer einzelnen Attacke ein.</p> <p><u>Placebo</u></p> <p>Die Patienten nahmen 2 Placebotabletten bei einer einzelnen Attacke ein.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der <u>wichtigsten</u> Änderungen:</p> <p>Amendment 2.0, 10.02.2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernen der Obergrenze der Stichprobengröße für die Subgruppe der Patienten, die die Studie auf einer stabilen Dosis und Regimen von LTP begonnen haben • Update des Analysesets, des primären Estimands und der Begründung für die Stichprobengröße • Spezifizierung, dass die Randomisierung nach Subgruppen der Studienpopulation stratifiziert wird • Update des Zeitpunkts der Verwendung ausgeprägt starker CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren vor dem Screening • Anpassung der Formulierung des sekundären Endpunkts PGI-S von „Zeit zu jeglicher Verringerung“ zu „Zeit bis zur ersten Verringerung“ • Verschieben des Starts der Aufzeichnung von SAE zum Zeitpunkt des Unterzeichnens der Einwilligungserklärung anstatt des Zeitpunkts der ersten Einnahme der Studienmedikation <p>Amendment 3.0, 26.05.2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konkretisierung, dass das Call Center Patienten mit einer laryngealen Attacke instruieren sollen, den Studienarzt über die laryngeale Attacke zu informieren • Anpassung des Ausschlusskriteriums des Anwendens von CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren beginnend mit der Screening-Visite, so dass nur Patienten, die eine anhaltende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren und Induktoren benötigen, ausgeschlossen werden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass, falls ein Patient einen CYP3A4-Inhibitor oder Induktor für die Behandlung einer Erkrankung während der Studie benötigt, jegliche HAE-Attacke nach Verwendung des Inhibitors oder Induktors nicht für die Behandlung mit der Studienmedikation infrage kommt, bis 5 Halbwertszeiten vergangen sind • Update der erlaubten Begleittherapien, so dass die Verwendung von Berotralstat beim Screening und während der Studie erlaubt ist • Update der Einschlusskriterien, so dass Patienten, welche die Studie KVD824-201 innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung beendet haben und alle anderen Einschlusskriterien erfüllen, an der Studie KONFIDENT teilnehmen können <p>Amendment 4.0, 26.04.2023:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrektur des Einschlusskriteriums 6a um zu spezifizieren, dass Patienten, die mindestens 2 dokumentierte Attacken vor dem Screening hatten, das Einschlusskriterium erfüllt haben (zusätzlich zu solchen Patienten, die 2 dokumentierte Attacken vor der Randomisierung hatten) • Modifizierung der Zensierungsstrategie für konventionelle Akuttherapien • Ändern der Definition der FAS-Population von der Notwendigkeit von mindestens zwei Behandlungsperioden mit der Studienmedikation zu mindestens eine Behandlungsperiode • Anpassung des Sekundären Endpunkts #1 um eine anhaltende Verbesserung zu erfassen, in die zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkte die gleiche (oder bessere) Wertung erhalten müssen • Hinzufügen von zusätzlichen Subgruppen, um die Konsistenz der Behandlungseffekte in diesen Subgruppen zu untersuchen. Klarstellung, dass zusätzliche Endpunkte zum SAP hinzugefügt werden könnten. <p>Länderspezifische Amendments</p> <p>USA</p> <p>Version 3.1, 11.11.2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Update der erlaubten Begleitmedikationen, so dass auch Danazol zum Zeitpunkt des Screenings und während der Studie (auf einer stabilen Dosis und Regime) verwendet werden kann <p>Vereinigtes Königreich</p> <p>Version 2.2, 30.04.2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen des Einschlusskriteriums von einem Mindestkörpergewicht von > 30 kg

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass männliche Patienten während der Studie nicht verhüten müssen • Klarstellung der Definition von gebärfähigen Frauen <p>Version 3.2, 25.07.2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung des Zeitraums, in dem die Patienten erneut getestet werden können, wenn das Screening von funktionalem C1-INH und C4-Level unter dem normalen Bereich lag, von der Screening-Periode bis bevor der Randomisierung. Klarstellung, dass die Ergebnisse diagnostischer Tests auch aus der dokumentierten Test-Historie stammen können. <p>Deutschland</p> <p>Version 2.3, 16.08.2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde die Überwachung und Beratung bei jedem Televisiten-Termin hinsichtlich möglicher sexueller Kontakte und angemessener Empfängnisverhütung für Patientinnen im Alter von 12 bis 17 Jahren hinzugefügt, um sicherzustellen, dass weibliche Jugendliche im gebärfähigen Alter, die zum Zeitpunkt des Screenings sexuell abstinert waren und im Verlauf der Studie sexuell aktiv werden, wirksame Verhütungsmethoden anwenden • Klarstellung, dass männliche Patienten während der Studie nicht verhüten müssen • Hinzufügen eines Einschlusskriteriums, dass Patienten dazu in der Lage sein müssen, den Hintergrund, die Signifikanz und den Umfang der Studie zu verstehen und gewillt waren, sich an die Anforderungen zu halten • Ein Kriterium wurde hinzugefügt, das alle Patienten ausschließt, die aufgrund einer Anordnung der Justiz- oder Verwaltungsbehörden in eine Einrichtung eingewiesen wurden • Ein Kriterium wurde hinzugefügt, das alle Patienten ausschließt, die bei dem Studien-Sponsor oder Prüfer angestellt waren oder von einem Angestellten des Studien-Sponsors oder des Prüfers abhängig sind • Potenzielle Bedingungen für einen vorzeitigen Abbruch der Studie wurden hinzugefügt, einschließlich des Falls, dass der Prüfer, der Sponsor oder der medizinische Überwacher von Umständen oder Ereignissen erfährt, die auf eine mögliche Gefährdung der Patienten bei Fortführung der Studie hindeuten, sowie im Fall eines Widerrufs der Genehmigung durch die Ethikkommission <p>Version 2.3.1, 22.11.2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernen der Berechtigung für jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren an der Studie teilzunehmen und Anpassung der erwarteten Abbruchrate von 30 % auf 26 %. <p>Version 3.3, 19.12.2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung des Zeitraums, in dem die Patienten erneut getestet werden können, wenn das Screening von funktionalem C1-INH und C4-Level unter dem normalen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bereich lag, von der Screening-Periode bis bevor der Randomisierung. Klarstellung, dass die Ergebnisse diagnostischer Tests auch aus der dokumentierten Test-Historie stammen können.</p> <ul style="list-style-type: none"> Es wurde eine Formulierung zu den Stichprobengrößenschätzungen und der statistischen Analysemethodik hinzugefügt, um klarzustellen, dass Jugendliche weltweit in diese Studie eingeschlossen werden, auch wenn in Deutschland keine Jugendlichen eingeschlossen werden <p>Japan Version 3.0, 24.10.2024:</p> <ul style="list-style-type: none"> Patienten mussten die folgenden Anforderungen zur Verhütung befolgen: <ul style="list-style-type: none"> Intrauterinpeßsar (Spirale). Intrauterines hormonfreisetzendes System. Bilaterale Tubenokklusion. Vasektomierter Partner (vorausgesetzt, der Partner ist der einzige heterosexuelle Partner der weiblichen Patientin im gebärfähigen Alter und die Vasektomie des Partners wurde medizinisch auf ihren Erfolg hin bestätigt). Kondom <p>Version 3.0, Addendum 2, 24.03.2023:</p> <ul style="list-style-type: none"> Um die zeitliche Belastung der Patienten in einer dringenden medizinischen Situation, die durch eine HAE-Attacke verursacht wird, zu verringern und die Belastung durch die anfänglichen Call Center-Ansagen auf Englisch zu reduzieren, erlaubte das Addendum den Patienten die Option, entweder das Studienpersonal oder das Call Center anzurufen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Folgende Kriterien müssen für eine Teilnahme an der Studie erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> Männliche oder weibliche Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter Bestätigte Diagnose von HAE Typ I oder II: <ul style="list-style-type: none"> Dokumentierte Krankengeschichte, die mit HAE vereinbar ist (sc. oder mukosal, Episoden von nicht pruritischen Schwellungen ohne begleitende Urtikaria) und entweder <ul style="list-style-type: none"> Diagnostische Testergebnisse, welche vor Randomisierung erhalten wurden und HAE Typ I oder II bestätigen: Level von funktionalem C1-INH < 40 % des normalen Levels. Patienten mit 40-50 % des normalen Levels von funktionalem C1-INH können auch eingeschlossen werden, wenn deren C4-Level unter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dem normalen Bereich liegt. Die Ergebnisse können von zentralen oder lokalen Laboren erhalten oder dokumentierte Testergebnisse verwendet werden. Patienten können erneut vor der Randomisierung getestet werden, wenn die Ergebnisse nicht mit der Krankheitsgeschichte übereinstimmt oder der Prüfarzt diese als durch LTP oder therapeutische Verwendung von C1-INH beeinflusst sieht, ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dokumentierte genetische Ergebnisse, die für HAE Typ I oder II bekannte Mutationen bestätigen <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hat die Möglichkeit konventionelle Akuttherapien zu erhalten und zu verwenden • Wenn der Patient eine der durch das Protokoll erlaubte LTP verwendet, muss diese seit mindestens 3 Monaten vor der Screening Visite auf einer stabilen Dosis eingestellt sein und so während der Studie weitergeführt werden • Die letzte Dosis von attenuierten Androgenen lag mindestens 28 Tage vor der Randomisierung • Der Patient: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hatte mindestens 2 dokumentierte HAE-Attacken innerhalb von 3 Monaten vor Screening oder Randomisierung ODER ○ Hat die Studie KVD824-201 innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung beendet und erfüllt alle Einschlusskriterien • Der Patient muss eine dieser Anforderungen für Verhütungsmethoden erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fruchtbare Patientinnen, die heterosexuell aktiv sind, müssen sich verpflichten, vom Screening-Besuch bis zum Abschlussbesuch oder der vorzeitigen Beendigung eine Empfängnisverhütung anzuwenden. Zulässige Verhütungsmethoden umfassen eine oder mehrere der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> a) Gestagenmonopräparate zur hormonellen Empfängnisverhütung, die den Eisprung hemmen: oral, injizierbar oder implantierbar b) Intrauterinpessar (Spirale) c) Hormonfreisetzendes Intrauterinsystem d) Beidseitiger Eileiterverschluss e) Partner mit Vasektomie f) Kondom g) Portiokappe, Diaphragma oder Schwamm in Kombination mit Spermizid ○ Patientinnen, die nicht fruchtbar oder heterosexuell aktiv sind, müssen nicht verhüten. Ändert sich dies, müssen sie die Anforderungen an fruchtbare Patientinnen erfüllen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a) Patientinnen, die während der Studie auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr verzichten, sofern die Zuverlässigkeit dieses Verzichts im Hinblick auf die Dauer der klinischen Studie bewertet wurde und dies dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patientin entspricht</p> <p>b) Patientinnen, die chirurgisch sterilisiert sind (z. B. nach Hysterektomie, bilateraler Ovariectomie oder bilateraler Tubenligatur) oder seit mindestens 12 Monaten postmenopausal sind</p> <p>c) Patientinnen, die sich vor der Menarche befinden und bis zum Ende der Studie prämenarcheal bleiben</p> <p>○ Männliche Patienten (sowie deren Partnerinnen) müssen nicht verhüten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten müssen dazu in der Lage sein, die Tabletten zu schlucken • Patienten müssen in der Lage sein (bewertet durch den Prüfer) die Studienmedikation zu erhalten und zu lagern sowie das elektronische Tagebuch zu lesen, verstehen und auszufüllen • Der Prüfer glaubt, dass der Patient willens und in der Lage ist, sich an alle Protokollanforderungen zu halten • Der Patient legt eine unterzeichnete Einwilligungserklärung vor. Wenn notwendig, muss auch ein Elternteil oder autorisierter Vertreter eine unterschriebene Einwilligungserklärung vorlegen. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche andere chronische Angioödem-Begleiterkrankung, wie der erworbene C1-INH-Mangel, HAE mit normalem C1-INH (ursprünglich HAE Typ III), idiopathisches Angioödem oder mit Urtikaria assoziiertes Angioödem • Eine signifikante Krankheitsgeschichte einer schlechten Antwort auf BR2-Blocker, C1-INH-Therapie oder Plasmakallikrein-Inhibitor Therapie für die Behandlung von HAE, nach Einschätzung des Prüfarztes • Verwendung von ACE-Inhibitoren nach dem Screening oder innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung • Jegliche Östrogen-haltige Arzneimittel mit systemischer Absorption (wie orale Kontrazeptiva mit Ethinylestradiol oder Hormonersatztherapie) innerhalb von 7 Tagen vor dem Screening • Patienten, die eine anhaltende Therapie mit starkem CYP3A4-Inhibitor oder Induktoren benötigen • Inadäquate Organfunktion, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Alanin Aminotransferase (ALT) > 2x der oberen Normalgrenze (ULN) ○ Aspartat Aminotransferase (AST) > 2x ULN ○ Bilirubin direct > 1,25x ULN ○ International Normalized Ratio > 1,2 ○ Klinisch signifikante Beeinträchtigung der Leber, definiert als Child-Pugh B oder C • Jegliche klinisch signifikante Komorbidität oder systemische Dysfunktion, welche nach Einschätzung des Prüfarztes die Sicherheit der an der Studie teilnehmenden Patienten gefährden würde • Historie von Drogenmissbrauch oder Abhängigkeit, welche nach Einschätzung des Prüfarztes das Abschließen der Studie beeinträchtigen würde • Bekannte Hypersensitivität gegen KVD900 oder Placebo oder jegliche Hilfsstoffe • Vorangegangene Teilnahme an der Studie KVD900-201 • Teilnahme an jeglicher Gentherapie oder Studie zu HAE • Teilnahme an jeglicher klinischen interventionellen Studie (mit Ausnahme von KVD824-201), einschließlich Vakzinierungsstudien für COVID-19, innerhalb von 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation vor Screening • Schwangere oder stillende Patientinnen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor war KalVista Pharmaceuticals.</p> <p>Die Studie wurde in 66 Studienzentren in Europa (Deutschland, Frankreich, Griechenland, Bulgarien, Ungarn, Italien, Niederlande; Nord Mazedonien, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Spanien, UK), den USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel, Japan und Puerto Rico durchgeführt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Sebetralstat 300 mg:</u> 1x Tablette 300 mg Sebetralstat + 1x Tablette Placebo</p> <p><u>Sebetralstat 600 mg:</u> 2x Tablette 300 mg Sebetralstat</p> <p><u>Placebo:</u> 2x Tablette Placebo</p> <p>Einnahme einer Dosis zu Beginn einer HAE-Attacke.</p> <p>Falls notwendig (festgestellt durch den Patienten selbst) kann mindestens 3 h nach Einnahme der ersten Dosis eine zweite Dosis der Studienmedikation eingenommen werden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	<p>Primäre Zielkriterien/Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PGI-C: Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ innerhalb von 12 h nach Verwendung der Studienmedikation <p>Wichtige sekundäre Zielkriterien/Endpunkte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> PGI-S: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere innerhalb von 12 h nach Verwendung der Studienmedikation PGI-S: Zeit bis zur Auflösung der Attacke definiert als „keine“ innerhalb von 24 h nach Verwendung der Studienmedikation <p>Sekundäre Zielkriterien/Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> PGI-C: Anteil an Attacken mit Beginn einer Symptomverbesserung definiert als „ein wenig besser“ innerhalb von 4 h und 12 h Stunden nach Verwendung der Studienmedikation PGI-C: Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ innerhalb von 12 h nach Verwendung der Studienmedikation PGI-S: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere innerhalb von 24 h nach Verwendung der Studienmedikation Composite VAS: Zeit bis zu einer Verringerung der VAS von mindestens 50 % zur Baseline innerhalb von 12 h und 24 h nach Verwendung der Studienmedikation <p>Explorative Zielkriterien/Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> GA-NRS: Kumulativer GA-NRS Score GA-NRS-Score dargestellt als <i>Area Under the Curve</i> (AUC) über 12 h und 24 h nach Verwendung der Studienmedikation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 2.0, 10.02.2022:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anpassung der Formulierung des sekundären Endpunkts PGI-S von „Zeit zu jeglicher Verringerung“ zu „Zeit bis zur ersten Verringerung“ <p>Amendment 4.0, 26.04.2023:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anpassung des Sekundären Endpunkts #1 um eine anhaltende Verbesserung zu erfassen, in dem 2 aufeinanderfolgende Zeitpunkte die gleiche (oder bessere) Wertung erhalten müssen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ungefähr 114 Patienten werden randomisiert, um sicherzustellen, dass auf Basis der erwarteten Abbruchquote ungefähr 84 Patienten (einschließlich 12 Jugendliche) die Studie beenden. Die Studienpopulation besteht aus 2 Subgruppen: Patienten, die nur Akuttherapien verwenden. Patienten mit einer stabilen LTP. Die Bestimmung der Fallzahl beruht auf:</p> <ol style="list-style-type: none"> Basierend auf der Population und den Ergebnissen der Phase-II-Studie KVD900-201 würde eine Stichprobengröße von 66 Patienten eine Power von 90 % (mit einem Alpha von 2,5 %) für den paarweisen Vergleich beim primären Endpunkt liefern. Diese Stichprobengröße wurde basierend auf der Vermutung, dass

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die mediane Zeit bis zur Symptomverbesserung bei KVD900 bei 1,6 h und bei Placebo bei 9 h liegt, bestimmt. Es wurde davon ausgegangen, dass von den Patienten, die parallel die Studie angefangen und für eine ähnliche Dauer an der Studie teilgenommen haben, 49 % der Patienten im Placebo-Arm und 17 % im KVD900-Arm als „lost-to-follow-up“ gelten.</p> <p>Es gibt keine kommerziell verfügbare Software für die Fallzahlbestimmung basierend auf Feingold und Gillespie (1996). Es wurde konservativer Ansatz und eine Simulations-basierende Prozedur für die Berechnung der Power im parallelen Design gewählt. Der zweiseitige, zwei Gruppen Überlebensvergleich des Gehan-Wilcoxon Tests hat eine ungefähr 90 %ige Power, um ein medianes Zeitverhältnis von 5,6 (9/1,6) mit einem gezielten 2-seitigen Signifikanzniveau von 2,5 % zu detektieren, wenn 66 Patienten in jeder Behandlungsgruppe sind.</p> <p>2. Es wird davon ausgegangen, dass der in der Studie KVD900-201 beobachtete Behandlungseffekt auch die Gesamtpopulation der Studie KVD900-301 repräsentiert. Da eine zusätzliche Studienpopulation (z.B. Jugendliche) an der Studie KVD900-301 teilnimmt, wird eine Gesamtpopulation von mindestens 84 Patienten vorgeschlagen, so dass eine statistische Power von mindestens 90 % erhalten bleibt.</p> <p>Unter der Annahme, dass es eine 30 %ige Abbruchrate/nicht-Abschluss-Rate gibt, im Einklang mit der Phase-II-Studie, wurde ein Oversampling von 30 Patienten ($84 + 30 = 114$) vorgeschlagen, um Patienten mit einzukalkulieren, die nicht alle Behandlungsperioden aufgrund von seltenen oder untauglichen Attacken beenden oder die Studie vorzeitig verlassen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es ist keine Zwischenanalyse geplant.</p> <p>Kriterien für einen permanenten Studienabbruch</p> <p>Der Patient kann zu jedem Zeitpunkt ohne Begründung seine Einwilligungserklärung widerrufen.</p> <p>Der Prüfarzt kann den Patienten aus dem folgenden Gründen von der Studie ausschließen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Einschätzung des Prüfarztes • Administrative Gründe (z. B. zu geringe Compliance des Patienten)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Innerhalb von 4 Wochen nach der Screening Visite erfolgt eine Randomisierungsvisite, bei der die Patienten, die die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																												
		Einschlusskriterien erfüllt haben, mit Hilfe eines „Randomization and Trial Supply Management System“ (RTSM).																												
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung findet in einem Verhältnis von 1:1:1:1:1:1 mittels permutierter Blockrandomisierung statt. So wird ein balanciertes Zuordnen zu jeder Behandlungssequenz gewährleistet.</p> <p>Die Patienten wurden gemäß ihrer Verwendung von LTP (nur Akuttherapie vs. stabile Dosis und Regimen einer LTP) stratifiziert.</p> <p><u>Behandlungssequenzen:</u></p> <table><tr><th>Behandlungssequenz</th><th>1. HAE-Attacke</th><th>2. HAE-Attacke</th><th>3. HAE-Attacke</th></tr><tr><td>A</td><td>Placebo</td><td>600 mg</td><td>300 mg</td></tr><tr><td>B</td><td>Placebo</td><td>300 mg</td><td>600 mg</td></tr><tr><td>C</td><td>300 mg</td><td>600 mg</td><td>Placebo</td></tr><tr><td>D</td><td>300 mg</td><td>Placebo</td><td>600 mg</td></tr><tr><td>E</td><td>600 mg</td><td>300 mg</td><td>Placebo</td></tr><tr><td>F</td><td>600 mg</td><td>Placebo</td><td>300 mg</td></tr></table>	Behandlungssequenz	1. HAE-Attacke	2. HAE-Attacke	3. HAE-Attacke	A	Placebo	600 mg	300 mg	B	Placebo	300 mg	600 mg	C	300 mg	600 mg	Placebo	D	300 mg	Placebo	600 mg	E	600 mg	300 mg	Placebo	F	600 mg	Placebo	300 mg
Behandlungssequenz	1. HAE-Attacke	2. HAE-Attacke	3. HAE-Attacke																											
A	Placebo	600 mg	300 mg																											
B	Placebo	300 mg	600 mg																											
C	300 mg	600 mg	Placebo																											
D	300 mg	Placebo	600 mg																											
E	600 mg	300 mg	Placebo																											
F	600 mg	Placebo	300 mg																											
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die zentrale Randomisierung erfolgte über ein <i>Randomization and Trial Supply Management</i> (RTSM).</p> <p>Es werden verblindete Medikamentenkits verwendet. Dafür werden die einzelnen Blister in Schubladen von Kartonkassetten verstaut, welche von 1 bis 3 nummeriert sind. Diese sind dafür gedacht, in der nummerierten Reihenfolge verwendet zu werden, je eine Schublade pro Attacke.</p>																												
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 Randomisierung erfolgt über das RTSM.																												
11	Verblindung																													
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder	Die Patienten, der Prüfarzt sowie das Studienpersonal sind verblindet.																												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die Verblindung wird nur gebrochen, wenn ein medizinischer Notfall stattfindet oder es regulatorisch notwendig ist (z. B. SAE oder Tod).</p> <p>Der Randomisierungs-Code wird erst am Ende der Studie gebrochen, wenn alle finalen klinischen Daten in die Datenbank eingetragen wurden, alle Datenabfragen durchgeführt wurden und die Patienten den Analyse Sets zugeordnet wurden.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Um die Verblindung zu gewährleisten, werden bei jeder behandelten Attacke jeweils zwei Tabletten eingenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1x 300 mg Sebetralstat + 1x Placebo • 2x 300 mg Sebetralstat • 2x Placebo
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Safety Set:</p> <p>Das Safety Set (SAF) enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die SAF-Population wird für die Analyse der Sicherheit verwendet.</p> <p>Full Analysis Set:</p> <p>Das Full Analysis Set (FAS) enthält alle randomisierten Patienten, die die Studienmedikation für mindestens eine für die Studie qualifizierende HAE-Attacke erhalten haben. Die FAS-Population wird für die Analyse der Effektivitätsendpunkte verwendet.</p> <p>On-demand FAS:</p> <p>FAS-Patienten, welche nur unter Verwendung von Akuttherapien der Studie beigetreten sind.</p> <p>Prophylaxis FAS:</p> <p>FAS-Patienten, welche auf einer stabilen Dosis LTP der Studie beigetreten sind.</p> <p>Primäre Wirksamkeitsanalyse:</p> <p>Der primäre Endpunkt der Zeit zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als „ein wenig besser“ (an 2 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten) im PGI-C innerhalb von 12 h nach Verwendung der Studienmedikation wird mittels <i>Gehan Score Transformation Tests</i> analysiert. Hierbei wird jede Beobachtung in einen <i>Gehan Score</i> umgewandelt und dann mittels Linear Mixed Model analysiert. Die Sequenz, Periode und Behandlung werden als fixe Effekte angesehen, die Patienten als zufällige Effekte.</p> <p>Patienten gelten als rechtszensiert, wenn sie nach 12 h noch keine Symptomverbesserung im PGI-C definiert als „ein wenig besser“ erreicht haben oder konventionelle Akuttherapien verwendet haben. Im Falle eines Studienabbruchs werden die Patienten zum Zeitpunkt des Abbruchs zensiert.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>für den primären Endpunkt als Sensitivitätsanalyse eine Imputation unter informativer Zensierung präspezifiziert. Hierbei werden Zensierungen als fehlende Werte behandelt und mittels</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>multipler Imputation ersetzt. Die Analyse findet mittels Gehan-Wilcoxon Test statt, welcher für die Auswertung von Cross-Over Studien mit zwei Sequenzen entwickelt wurde.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</p> <p><u>Ereigniszeitanalysen:</u></p> <p>Die Ereigniszeitanalysen der sekundären Endpunkte werden analog zur Analyse des primären Endpunkts durchgeführt.</p> <p><u>Binäre Analysen:</u></p> <p>Binäre Endpunkte werden deskriptiv analysiert. Die Darstellung findet nach Zeitpunkt und Behandlung statt. Außerdem wird die Risikodifferenz des Vergleichs von KVD900 mit Placebo mit den korrespondierenden 95 %-KI berechnet.</p> <p>Patienten, die vor Erreichen des Ereignisses die Studie abgebrochen haben, werden als Non-Responder gewertet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Analysen für folgende Subgruppen werden für den primären Endpunkt durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (Weiblich, Männlich) • Abstammung (Weiß, Schwarz oder Afro-Amerikanisch, Asiatisch, Anderes) • Altersgruppe (< 18 Jahre, ≥ 18 Jahre) • Region 1 (USA, Rest der Welt) • Region 2 (Nordamerika, Europa, Rest der Welt) • Prophylaxe-Status 1 (Akuttherapie, Prophylaxe) • Prophylaxe-Status 2 (Akuttherapie, Kallikrein-Prophylaxe, Andere Prophylaxe) • HAE-Typ (Typ I, Typ II) • Primäre Lokalisation der Attacke zu Baseline 1 (Larynx, Abdominal, subkutan, abdominal und subkutan) • Primäre Lokalisation der Attacke zu Baseline 2 (Nacken und darüber, Abdominal, Andere) • Schwere der Attacke gemäß PGI-S (Keine oder mild, moderat, schwer oder sehr schwer) • Anzahl erhaltener Dosen (Einzel, Doppelt)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<ul style="list-style-type: none"> • 136 Patienten wurden randomisiert • 110 Patienten haben mindestens einmal die Studienmedikation verwendet <ul style="list-style-type: none"> ○ 87 Attacken wurden mit KVD900 300 mg behandelt ○ 93 Attacken wurden mit KVD900 600 mg behandelt ○ 84 Attacken wurden mit Placebo behandelt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart für Details: Gescreente Patienten: 158 <ul style="list-style-type: none"> Ausgeschlossene Patienten: 22 Randomisierte Patienten: 136 <ul style="list-style-type: none"> Abbruch aufgrund Erreichens der präspezifizierten Anzahl an Attacken für die Studie: 32 Studienabschluss: 68 <ul style="list-style-type: none"> Ausgeschiedene Patienten: 10
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 23.02.2022 Studienende: 31.12.2023
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend. Die Studie KONFIDENT wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010. HAE: Hereditäres Angioödem; PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; LTP: Langzeitprophylaxe; FAS: <i>Full Analysis Set</i> ; SAF: <i>Safety Set</i> ; RTSM: <i>Randomization and Trial Supply Management</i> ; GA-NRS: <i>General Anxiety - Numeric Rating Scale</i> ; VAS: Visual Analogue Scale; ALT: Alanin Aminotransferase		

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

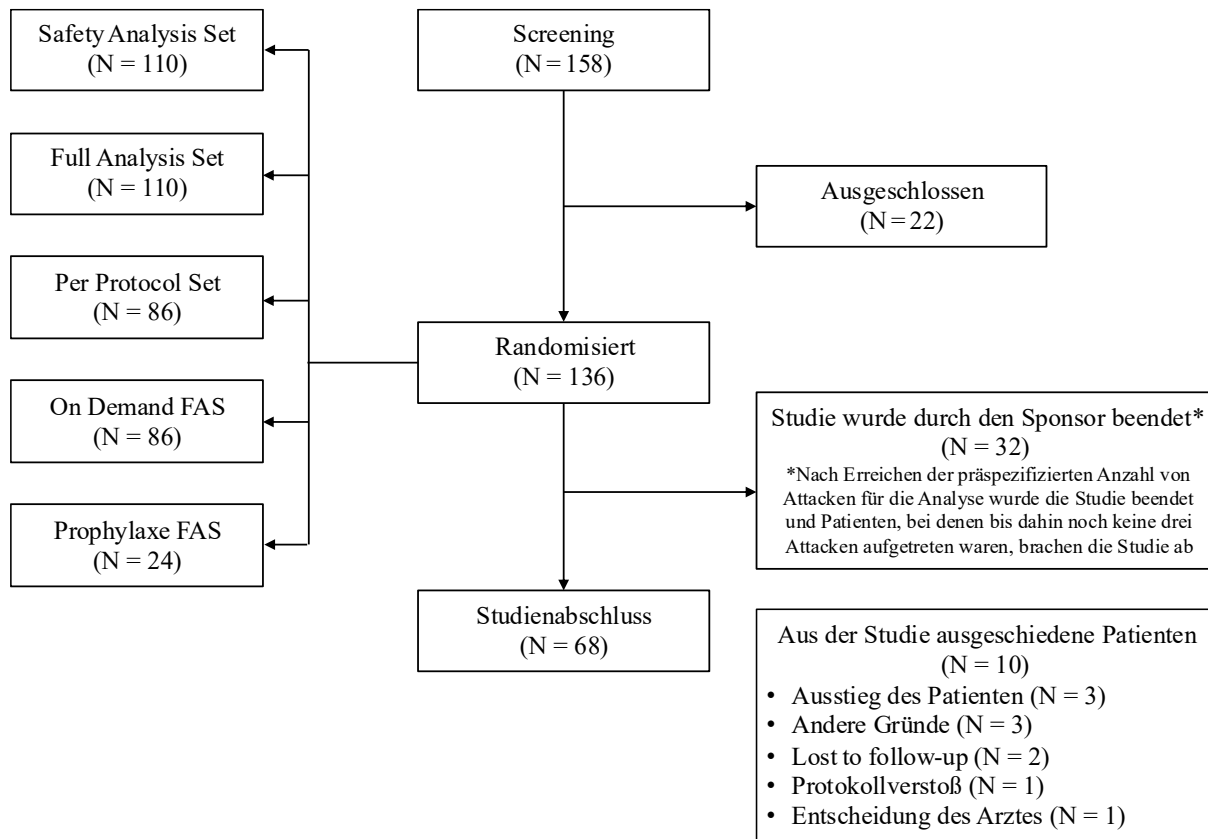


Abbildung 26: Flow-Chart für den Patientenfluss der Studie KONFIDENT

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 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KONFIDENT

Studie: KONFIDENT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3, Three-way Crossover Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of KVD900, an Oral Plasma Kallikrein Inhibitor, for On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients with Hereditary Angioedema Type I or II (KONFIDENT)	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

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 hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Patient Global Impression of Change (PGI-C)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

8. 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 hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Patient Global Impression of Severity (PGI-S)**9. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

12. 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 hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: General Anxiety - Numeric Rating Scale (GA-NRS)**13. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

16. 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 hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Composite Visual Analogue Scale (Composite VAS)**17. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

20. 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 hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation**21. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

24. 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 hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Verwendung von konventionellen Therapien**25. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

26. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

27. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

28. 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 hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**29. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, bei der sowohl Patienten als auch das gesamte Studienpersonal verblindet waren.

30. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

31. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

32. 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 hatte stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotential 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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusätzliche der für das vorliegende Dossier durchgeführte statistische Berechnungen

Dieser Anhang enthält zusätzliche für das vorliegende Dossier durchgeführte Analysen und ist diesem Modul separat beigelegt.