

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

Wirkstoff: Sebetralstat

Datum der Veröffentlichung: 15. Januar 2026

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund	5
1 Fragestellung	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	7
2.3 Endpunkte	12
2.3.1 Mortalität	13
2.3.2 Morbidität	13
2.3.3 Lebensqualität	18
2.3.4 Sicherheit	18
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	19
2.4 Statistische Methoden	20
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	25
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	27
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	27
3.2 Mortalität	31
3.3 Morbidität	31
3.4 Lebensqualität	36
3.5 Sicherheit	36
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	37
4.1 Design und Methodik der Studie	37
4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation	40
4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit	41
4.4 Mortalität	41
4.5 Morbidität	42
4.6 Lebensqualität	43
4.7 Sicherheit	43
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	46
Referenzen	49
Anhang	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	7
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie KONFIDENT.....	7
Tabelle 3:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie KONFIDENT.	10
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention in der Studie KONFIDENT	11
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie KONFIDENT.....	12
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie KONFIDENT	19
Tabelle 7:	Verzerrungspotential der Studie KONFIDENT	25
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie KONFIDENT	26
Tabelle 9:	Allgemeine Angaben; Studie KONFIDENT	27
Tabelle 10:	Übersicht der Behandlungssequenzen im FAS	28
Tabelle 11:	Charakterisierung der Studienpopulation der klinischen Studie KONFIDENT	29
Tabelle 12:	Charakterisierung der qualifizierenden HAE-Attacken.....	30
Tabelle 13:	Folgetherapien; Studie KONFIDENT	31
Tabelle 14:	Zeit bis zum Beginn der bestätigten Symptomverbesserung um mindestens „ein wenig besser“ zu 2 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten bei Personen im PGI-C; Studie KONFIDENT; FAS (Datenschnitt: unklar)	32
Tabelle 15:	Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken mit einer Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C; Studie KONFIDENT; FAS (Datenschnitt: unklar).....	32
Tabelle 16:	Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken mit einer ersten Verringerung der Attacken-Schwere um mindestens einen Punkt im PGI-S, Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: unklar).....	33
Tabelle 17:	Verbesserung der GA-NRS um 15 %; Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: unklar).....	34
Tabelle 18:	Verbesserung der HAE-Symptome VAS um 15 %; Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: unklar).....	35
Tabelle 19:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase, Studie KONFIDENT.....	36
Tabelle 20:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie KONFIDENT	46
Tabelle 21:	Übersicht der Rücklaufquoten in der Studie KONFIDENT	50

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FVFP	First visit first patient (erste Visite der/des ersten Patientin/Patienten)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GA-NRS	General Anxiety Numerical Rating Scale
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAE	Hereditäres Angioödem
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
MAR	Missing at random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Models with Repeated Measurements
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. b.	nicht bewertbar
n. e.	nicht erreicht
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Sebetalstat in seiner Sitzung am 13. Januar 2026 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 14. Oktober 2025 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 15. Januar 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Sebetalstat (Ekterly®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [4]:

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

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung eine 300-mg-Tablette. Wenn kein ausreichendes Ansprechen erzielt wird oder die Symptome sich verschlimmern oder zurückkehren, kann 3 Stunden nach der ersten Dosis eine zweite Dosis (300 mg) eingenommen werden. Es dürfen nicht mehr als 2 Dosen in 24 Stunden eingenommen werden.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
KONFIDENT ¹⁾	Ja	Ja	Ja	
KVD900-302 (KONFIDENT-S)	Ja	Nein	Nein	Dosierung nicht zulassungskonform

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Zur Nutzenbewertung für Sebetalstat herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Sebetalstat [3]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [1]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie KONFIDENT [5]
- Fachinformation zu Sebetalstat [4]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Sebetalstat im vorliegenden Anwendungsbereich basiert auf der Zulassungsstudie KONFIDENT. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie KONFIDENT

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	Multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte Studie im dreifach Cross-over-Design mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1:1 auf verschiedene Behandlungssequenzen von Sebetalstat (300 mg und 600 mg) sowie Placebo (siehe Abbildung 1 und Tabelle 10). Es wurde eine stratifizierte Randomisierung durchgeführt, die unterscheidet, ob zum Studieneinschluss eine Langzeitprophylaxe von HAE-Attacken bei Teilnehmenden durchgeführt wird. Die geschätzte Studiendauer für jede Studienperson beträgt 25 Wochen vom Screening bis zur finalen Visite und beinhaltet die Behandlung von 3 qualifizierenden ¹⁾ HAE-Attacken. In einem ersten Schritt wurde geprüft, ob eine geeignete HAE-Attacke ²⁾ zur Behandlung mit der Studienmedikation vorliegt. Für die Auswertung waren qualifizierende HAE-Attacken ¹⁾ relevant. Eine Dosierung von 600 mg ist nicht zulassungskonform und diesbezügliche Behandlungsphasen werden nicht als bewertungsrelevant erachtet. Der Vergleich

Charakteris-tikum	Beschreibung
	<p>zwischen Placebo und der zulassungskonformen Dosierung von 300 mg Sebetalstat wird zur Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Die Studie ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren • Bestätigte Diagnose von HAE-Typ I oder II, nachgewiesen durch eine dokumentierte Krankheitsgeschichte, die mit HAE vereinbar ist <ul style="list-style-type: none"> ◦ subkutan oder mukosal, Episoden von nicht-pruritischen Schwellungen ohne begleitende Urtikaria und ◦ C1-INH-Funktionslevel <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 40 %³⁾ oder ▪ 40–50 % und C4-Level < normaler Referenzwert ◦ Dokumentierte genetische Bestätigung einer bekannten Mutation für HAE-Typ I oder II • Zugang zu konventioneller HAE-Bedarfsmedikation • Sofern eine prophylaktische Gabe von C1-INH erfolgt, muss die Dosierung für mindestens 3 Monate vor dem Screening stabil sein. Die gewählte Dosierung und das Regimen musste über die Studiendauer stabil bleiben. • Mindestens 2 HAE-Attacken innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung <p>Ab Protokollamendment 4 konnten Erwachsene aus der Studie KVD824-201⁴⁾, sofern sie die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, in die Studie aufgenommen werden.</p> <p>Wesentliche 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 Krankheitshistorie einer schlechten Antwort auf BR2-Blocker, C1-INH-Therapie oder Plasmakallikrein-Inhibitor-Therapie für die Behandlung von HAE, nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals • Verwendung von ACE-Inhibitoren nach dem Screening oder innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung • Inadäquate Laborparameter • Klinisch signifikante Beeinträchtigung der Leber, definiert als Child-Pugh B oder C • Vorherige Teilnahme an der Studie KVD900-201 oder an einer gentherapeutischen Behandlung oder Studie zu HAE (mit Ausnahme von KVD824-201 ab Protokollamendment ⁴⁾)
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: N = 158 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 136</p> <p>Die Randomisierung erfolgte auf 6 Sequenzen (siehe Tabelle 10⁵⁾). In 5 Sequenzen wurden jeweils N = 23 Personen randomisiert. In 1 Sequenz (B) wurden abweichend N = 21 Personen randomisiert.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 66 Studienzentren in Europa (davon 4 in Deutschland), USA, Kanada, Australien, Neuseeland, Israel, Japan und Puerto Rico</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste/r Patient/in, erste Visite: 23. Februar 2022⁶⁾ • Letzte/r Patient/in, letzte Visite: 31. Dezember 2023

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Datenschnitt Der genaue Zeitpunkt des Datenschnitts ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.</p>
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt PGI-C: Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ (zu 2 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten) innerhalb von 12 Stunden nach Verwendung der Studienmedikation</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • PGI-S: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere innerhalb von 12 Stunden nach Verwendung der Studienmedikation • PGI-S: Zeit bis zur Auflösung der HAE-Attacke definiert als „keine“ innerhalb von 24 Stunden nach Verwendung der Studienmedikation • PGI-S: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere innerhalb von 24 Stunden nach Verwendung der Studienmedikation • Composite VAS • GA-NRS • Unerwünschte Ereignisse <p>Weitere Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation • Verwendung von konventionellen Therapien

¹⁾ Siehe auch qualifizierende HAE-Attacken in Kapitel 2.4

²⁾ Siehe auch Erhebung von geeigneten HAE-Attacken in Kapitel 2.2.

³⁾ Sollte der C1-INH-Level durch vorherige Einnahme einer C1-INH-Prophylaxe oder Akuttherapie beeinflusst sein, ist eine wiederholte Testung möglich.

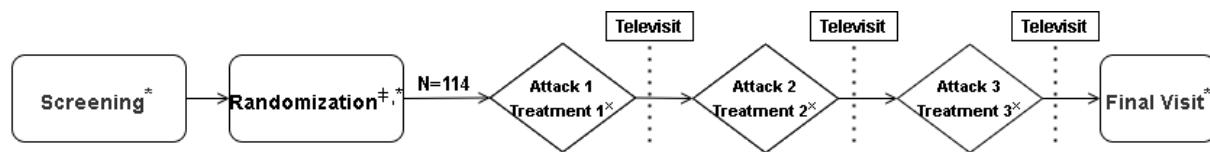
⁴⁾ Im FAS der Studie KONFIDENT sind 3 Personen enthalten, die aus der Studie KVD824 übergingen.

⁵⁾ Da nicht bei jeder Person im Studienverlauf eine HAE-Attacke aufgetreten ist, unterscheidet sich die Anzahl randomisierter Personen und der Personen im FAS.

⁶⁾ Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist der Zeitpunkt des FVFP unklar, da zum Protokollamendment V2 17 Personen in die Studie eingeschlossen waren.

Abkürzungen: ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer; C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor; FAS: Full Analysis Set; FVFP: erste Visite der/des ersten Patientin/Patienten; GA-NRS: General Anxiety Numerical Rating Scale; HAE: Hereditäres Angioödem; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; VAS: Visuelle Analogskala

Abbildung zum Studienverlauf



* If in-clinic visits are not possible (eg, in the event of a pandemic, or other reasons that prevent the patient from attending in-clinic visits), home health visits will be permitted in place of in-clinic visits. Information captured during a home health visit will mirror that captured in an in-clinic visit.

† The Randomization Visit may occur as a televisit or in-clinic visit.

* Patients are to contact a call center after the initial dose of IMP, prior to a second dose of IMP, and prior to a dose of conventional on-demand treatment for each treated attack.

Abkürzungen: IMP: Prüfmedikation

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie KONFIDENT

Protokolländerungen

Es wurden 4 Änderungen des Originalprotokolls vom 18.10.2021 vorgenommen, davon lag eine Änderung vor der ersten Visite der/des ersten Patientin/Patienten (FVFP) am 23. Februar 2022. Der Zeitpunkt der FVFP war später als die Version 2 des Protokolls, welches auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht nachvollzogen werden kann. Die für die Nutzenbewertung relevanten Protokolländerungen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie KONFIDENT

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 2 vom 10.02.2022, (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: 17)	(Siehe FVFP und Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen)
Version 3 vom 26.05.2022, (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: 74)	<ul style="list-style-type: none"> Personen aus der Studie KVD824-201 konnten in die Studie randomisiert werden.
Version 4 vom 26.04.2023, (Anzahl der bis dahin eingeschlossenen Personen: unklar)	<ul style="list-style-type: none"> Klarstellung, wann die dokumentierten HAE-Attacken auftreten dürfen, um in die Studie aufgenommen zu werden Modifizierung der Zensierungsstrategie zur Einnahme der konventionellen HAE-Bedarfsmedikation von einer hypothetischen zu einer composite strategy Änderung des FAS, dass nur 1 HAE-Attacke anstatt 2 HAE-Attacken notwendig ist, um in das FAS aufgenommen zu werden. Einbau der FDA-Empfehlung, dass die bestätigte Verbesserung im PGI-C zu 2 aufeinanderfolgenden Erhebungszeitpunkten erfolgen soll.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; FDA: Food and Drug Administration; FVFP: erste Visite der/des ersten Patientin/Patienten; HAE: Hereditäres Angioödem; PGI-C: Patient Global Impression of Change

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie KONFIDENT

Intervention	Kontrolle
Sebetalstat <ul style="list-style-type: none"> • 300 mg (1 mal 300-mg-Tablette + 1 Placebotablette)¹⁾, orale Aufnahme 	Placebo <ul style="list-style-type: none"> • 2 Placebotabletten, orale Aufnahme
Zweite Dosis der Studienmedikation	
Es konnte 3 Stunden nach der ersten Dosis eine weitere Dosis der Studienmedikation per qualifizierender HAE-Attacke genommen werden.	
Konventionelle Bedarfsmedikation	
Als konventionelle Bedarfsmedikation konnten C1-Inhibitoren, C1-Esterase-Inhibitoren (jeweils intravenös) und Icatibant und Ecallantid (jeweils subkutan) verwendet werden. Diese durften ≥ 1 Stunde nach der zweiten Dosis oder wenn die Symptome durch die Betroffenen als schwer genug eingeschätzt wurden eingenommen werden.	
Langzeitprophylaxe	
Zur Langzeitprophylaxe waren C1-INH (intravenös oder subkutan) sowie Lanadelumab und Berotralstat zugelassen.	
Nicht erlaubte Begleitmedikation	
<ul style="list-style-type: none"> • Androgene • Medikamente zur Blutungshemmung, die den Abbau von Blutgerinnseln verhindern • Weitere Medikamente zur Prophylaxe von HAE • ACE-Inhibitoren • Östrogenhaltige Medikamente 	
Erlaubte Begleitmedikation	
<ul style="list-style-type: none"> • HAE-Attacken, die nicht die Eignungskriterien für eine Behandlung mit der Studienmedikation (siehe S. 12) erfüllen, sollen mit der patientenindividuellen konventionellen Bedarfsmedikation behandelt werden. <ul style="list-style-type: none"> ◦ Dazu gehören Icatibant, Ecallantid und weitere C1-Inhibitoren. • Patientinnen und Patienten, die lang- oder kurzzeitige prophylaktische Behandlungen einnehmen, müssen auf einer stabilen Dosierung für mindestens 3 Monate zum Screeningzeitpunkt sein. • C1-INH; Lanadelumab; Berotralstat 	

¹⁾ Die Gabe einer Placebotablette erfolgte, da im anderen Interventionsarm zweimal die Intervention (600 mg) appliziert worden ist.

Abkürzungen: ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer; C1-INH: C1-Esterase-Inhibitor HAE: Hereditäres Angioödem

Erhebung von geeigneten HAE-Attacken

Damit eine HAE-Attacke zur Behandlung mit der Prüfintervention geeignet ist, müssen folgende Eigenschaften erfüllt sein:

- a) Keine schwere laryngeale Attacke.
- b) Der Start der Attacke muss identifizierbar sein.
- c) Mindestens 48 Stunden mussten seit der letzten Einnahme einer konventionellen Bedarfsmedikation vergangen sein.
- d) Die ersten 4 Stunden nach Einnahme einer Prüfmedikation mussten im elektronischen Tagebuch ausgefüllt sein.
- e) Die vorherige Televisite nach einer HAE-Attacke musste absolviert sein (gilt für die 2. und 3. HAE-Attacke).

Jede HAE-Attacke, die mit einer Prüfmedikation behandelt worden ist, soll in einem elektronischen Tagebuch mit Angaben zum Körperteil der Attacke, zu Symptomen, Dokumentation des Beginns, Schweregrad der Attacke, Zeitpunkt der zweiten Dosis und der etwaigen Nutzung von konventionellen Akuttherapien dokumentiert werden. Die Dokumentation der Veränderung der Attacke erfolgte für 48 Stunden nach erstmaliger Einnahme einer Prüfintervention zu definierten Zeitpunkten.

Die Behandlung der Attacke sollte schnellstmöglich nach Beginn der Attacke initiiert werden. Nach Ermessen des Teilnehmenden konnte eine zweite Dosis der Prüfintervention 3 Stunden nach der Einnahme der ersten Dosis genommen werden.

Nach der zweiten Dosis der Medikation konnte man 1 Stunde nach der Einnahme der zweiten Dosis die konventionelle Bedarfsmedikation einnehmen. Sollten die Symptome fortschreiten und die Atemwege belasten, konnte die konventionelle Bedarfsmedikation zu jedem Zeitpunkt genommen werden.

Pro teilnehmender Studienperson sollten 3 geeignete HAE-Attacken behandelt werden.

In Kapitel 2.4 werden „qualifizierende HAE-Attacken“ näher beschrieben.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie KONFIDENT

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Todesfälle	Mortalität	Ja	Ja
PGI-C ¹⁾	Morbidität	Ja	Ja
PGI-S		Ja	Ja
GA-NRS		Ja	Ja
HAE-Symptome mittels VAS • Abdominale Schmerzen, Hautschmerzen, Hautschwellungen • Composite VAS		Ja	Ja
Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation		Ja	Nein
Verwendung von konventionellen Therapien		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse		Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt

Abkürzungen: GA-NRS: General Anxiety Numerical Rating Scale; HAE: Hereditäres Angioödem; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAS: Visuelle Analogskala

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle wurden in der Studie KONFIDENT im Rahmen der Sicherheitsendpunkte über die gesamte Studiendauer erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Todesfälle stellen einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet. Es ist jedoch zu beachten, dass das vorliegende Studiendesign der Cross-over-Studie zur Erhebung von Todesfällen im Studienverlauf nicht geeignet ist. Der Endpunkt ist irreversibel und kann daher im Cross-over-Design nicht sinnvoll untersucht werden.

2.3.2 Morbidität

Patient Global Impression of Change (PGI-C)

Der Endpunkt PGI-C wird in der Nutzenbewertung als primärer Endpunkt berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der PGI-C wurde angewendet, um den subjektiven Eindruck des Ausmaßes der Veränderung der HAE-Attacke mittels Selbstbericht zu erfassen. Der PGI-C wurde mit einem Item operationalisiert:

„How would you describe your overall HAE attack symptoms right now, compared to how you were when you took the trial medication?“

Die Bewertung des Ausmaßes der Veränderung erfolgte über eine 7-Punkte-Skala („viel besser“; „mäßig besser“; „ein wenig besser“; „keine Veränderung“; „ein wenig schlechter“; „mäßig schlechter“; „viel schlechter“).

In der Studie KONFIDENT wurde der PGI-C als primärer Endpunkt präspezifiziert. Es liegen kontinuierliche Auswertungen sowie Responderauswertungen vor. Zur Auswertung wurde eine (bestätigte) Verbesserung im PGI-C laut Studienunterlagen als mindestens „ein wenig besser“ zu 2 aufeinanderfolgenden Erhebungszeitpunkten definiert.

Grundsätzliche Ausführungen zu den statistischen Auswertungen finden sich in Kapitel 2.4.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Der PGI-C wird in der vorliegenden Operationalisierung, durch die sehr kurze Nachbeobachtungszeit von höchstens 48 Stunden, als valide bewertet. Der PGI-C und der PGI-S erheben in der vorliegenden Operationalisierung der Items ähnliche Symptome, sodass eine Doppelerfassung nicht ausgeschlossen werden kann.

Es werden Responderanalysen zur Verringerung der Attacken-Schwere (Verbesserung um „ein wenig besser“) herangezogen. Weiterhin wird eine Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts, welche das 2x2-Cross-over-Design der Studie berücksichtigt, dargestellt.

Patient Global Impression of Severity (PGI-S)

Der Endpunkt PGI-S wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der PGI-S wurde angewendet, um den subjektiven Eindruck des Schweregrades der HAE-Attacke im Selbstbericht zu erfassen. Der PGI-S bestand aus einem Item:

„What is your overall HAE attack severity right now?“

Die Bewertung des Schweregrades der Symptome erfolgte auf einer 5-Punkte-Skala („keine“, „mild“, „moderat“, „schwer“, „sehr schwer“).

Es liegen kontinuierliche Auswertungen sowie Responderauswertungen vor. Laut Studienunterlagen wurde der Baselinewert definiert als der letzte nicht-fehlende Wert vor oder zum Zeitpunkt der erstmaligen Einnahme einer Prüfintervention. Die Verbesserung der Schwere der Attacke wurde definiert als die Verbesserung um mindestens eine Kategorie zu einem Zeitpunkt nach der Baseline-Erhebung, verglichen mit der Baseline-Erhebung.

Grundsätzliche Ausführungen zu den statistischen Auswertungen finden sich in Kapitel 2.4.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Die Einschätzung der Patientinnen und Patienten zum Schweregrad der jeweils eigenen erkrankungsspezifischen Symptomatik ist als patientenrelevant zu bewerten, wobei eine Erhebung per PGI-S grundsätzlich als geeignet eingeschätzt wird. Es werden Responderanalysen zur Verringerung der Attacken-Schwere (Verbesserung) herangezogen.

General Anxiety – Numerical Rating Scale (GA-NRS)

Der Endpunkt GA-NRS wird in der Nutzenbewertung dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die GA-NRS wurde angewendet, um den subjektiven Zustand der Angst zu erfassen. Die GA-NRS besteht aus einem Item:

„How anxious do you feel right now?“

Die Bewertung des Ausmaßes der Angst wurde auf einer numerischen Skala von 0 („gar keine Angst“) bis 10 („extreme Angst“) erfasst. Für die Auswertungen wurden die Antworten auf der NRS in folgende Kategorien zusammengefasst:

- 0 = gar keine Angst
- 1–3 = milde Angst

- 4–6 = moderate Angst
- 7–10 = extreme Angst

Es liegen kontinuierliche Auswertungen sowie Responderauswertungen vor. Laut Studienunterlagen wurde der Baselinewert definiert als der letzte nicht-fehlende Wert vor oder zum Zeitpunkt der erstmaligen Einnahme einer Prüfintervention. Die Verbesserung der Angst wurde definiert als die Verbesserung um mindestens 2 Punkte zu einem Zeitpunkt nach der Baseline-Erhebung, verglichen mit der Baseline-Erhebung.

Grundsätzliche Ausführungen zu den statistischen Auswertungen finden sich in Kapitel 2.4.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Eine NRS ist ein etabliertes Instrument zur Messung von Symptomatiken. Die Messung des subjektiven Zustands „Angst“ mittels NRS wird insgesamt grundsätzlich reliabel und valide zur Messung des Zustands der Angst bewertet. Durch die Formulierung „right now“ wird davon ausgegangen, dass der Bezugszeitraum sich auf die akute Attacke bezieht. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist unklar, ob ein eindimensionaler Fragebogen die Komplexität von (akuten) psychischen Belastungen adäquat erfassen kann. Eine explizite Validierungsstudie im vorliegenden Anwendungsgebiet konnte in den Dossierunterlagen nicht identifiziert werden. Die Responderanalysen zur Verbesserung erhoben mittels GA-NRS mit der relevanten 15%-Schwelle (≥ 2 Punkte) werden dargestellt.

HAE-Symptome mittels visueller Analogskala

Abdominale Schmerzen, Hautschmerzen, Hautschwellungen

Der Endpunkt „HAE-Symptome mittels visueller Analogskala“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die HAE-Symptome „abdominale Schmerzen, Hautschmerzen und Hautschwellungen“ wurden jeweils auf einer separaten 101-Punkte visuellen Analogskala selbstberichtet erfasst. Die Abfrage der 3 Symptome/Schmerzen erfolgte durch jeweils ein Item:

„How much abdominal pain/skin pain/skin swelling are you experiencing right now?“

Ein Wert von „0“ bedeutet keine Schmerzen/Symptome und ein Wert von „100“ bedeutet „sehr schwere“ Schmerzen/Symptome.

Es liegen kontinuierliche Auswertungen sowie Responderauswertungen vor. Laut Studienunterlagen wurde der Baselinewert definiert als der letzte nicht-fehlende Wert vor oder zum Zeitpunkt der erstmaligen Einnahme einer Prüfintervention.

Grundsätzliche Ausführungen zu den statistischen Auswertungen finden sich in Kapitel 2.4.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Bei Ödemen/Schwellungen sowie Schmerzen handelt es sich um patientenrelevante Symptome. Der Endpunkt wird in der vorliegenden separaten Operationalisierung mittels VAS als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Die separate Erhebung der Symptome mittels VAS ohne Bildung eines Gesamtscores wird als valide bewertet. Die Responderanalysen zur Verbesserung erhoben mittels VAS mit der relevanten 15%-Schwelle werden dargestellt.

Composite VAS

Der Endpunkt „Composite VAS“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund unklarer Validität.

Operationalisierung

Beschreibung

Der pU legt einen kombinierten Endpunkt vor, der die HAE-Symptome kombiniert auswertet. Es wird jeweils das Ausmaß der HAE-Symptome (abdominale Schmerzen, Hautschmerzen, Hautschwellungen) erhoben und auf der visuellen Analogskala von 0 („keine“) bis 100 („sehr schwere“) eingeordnet. Augenscheinlich wird aus dem Durchschnitt der 3 abgefragten Symptome die zusammengesetzte VAS als Gesamtscore gebildet.

Es liegen kontinuierliche Auswertungen sowie Responderauswertungen vor. Laut Studienunterlagen wurde der Baselinewert definiert als der letzte nicht-fehlende Wert vor oder zum Zeitpunkt der erstmaligen Einnahme einer Prüfintervention. In die kontinuierlichen Auswertungen des Composite VAS geht nach Angaben des pU die Baseline-PGI-S als Kovariate ein. Grundsätzliche Ausführungen zu den statistischen Auswertungen finden sich in Kapitel 2.4.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar. Der Einbezug des PGI-S-Baselinewertes als Kovariate kann nicht nachvollzogen werden.

Patientenrelevanz und Validität

Die jeweilig abgefragten Symptome/Schmerzen werden als Einzelsymptome als patientenrelevant bewertet. Es konnte in den Unterlagen jedoch nicht identifiziert werden, inwiefern die einzelnen Endpunkte in ihrem Schweregrad und in ihrer Bedeutung für die Patientinnen und Patienten hinreichend vergleichbar sind und eine Gesamtscorebildung grundsätzlich ermöglichen könnten. Die Gesamtscorebildung ist zudem nicht eindeutig beschrieben und es liegen insbesondere zur Validität des Gesamtscores keinerlei Informationen vor.

Infolgedessen wird der Endpunkt nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation

Der Endpunkt „Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Patientinnen und Patienten der Studie KONFIDENT konnten nach mindestens 3 Stunden der erstmaligen Einnahme der Studienmedikation eine zweite Dosis einnehmen, wenn sie die HAE-Attacke für schwer genug erachtet hatten.

Die Gründe für die Verwendung einer zweiten Dosis wurden nicht erhoben. Bei laryngealen Attacken konnten die Patientinnen und Patienten jederzeit bei Verschlimmerung der Attacke oder bei hohem Schweregrad der Attacke eine zweite Dosis der Studienmedikation nehmen. Laut Studienunterlagen wurde der Baselinewert definiert als der letzte nicht-fehlende Wert vor oder zum Zeitpunkt der erstmaligen Einnahme einer Prüfintervention.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nicht nachvollziehbar. Es liegen keine klaren Kriterien zur Verschlechterung des klinischen Zustands bzw. Indikation zur zweiten Dosierung vor. Weiterhin wurden die Gründe nicht dokumentiert. Inwiefern sichergestellt war, dass eine zweite Dosierung nicht vor 3 Stunden nach der erstmaligen Einnahme der Studienmedikation erfolgte, ist ebenfalls unklar.

Patientenrelevanz

Die Einnahme einer zweiten Studienmedikationsgabe stellt per se kein patientenrelevantes Ereignis dar. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, welches Ereignis zu der Gabe einer zweiten Dosis der Studienmedikation im Rahmen der Behandlungsphase führte.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Verwendung von konventionellen Therapien

Der Endpunkt „Verwendung von konventionellen Therapien“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Patientinnen und Patienten der Studie KONFIDENT konnten nach mindestens 1 Stunde nach der Einnahme der zweiten Dosis der Studienmedikation eine konventionelle Bedarfsmedikation einnehmen, wenn sie die HAE-Attacke für schwer genug erachtet haben.

Die Gründe für die Verwendung einer konventionellen Bedarfsmedikation wurden nicht erhoben. Bei laryngealen Attacken konnten die Patientinnen und Patienten jederzeit bei Verschlimmerung der Attacke oder bei hohem Schweregrad der Attacke die konventionelle Bedarfsmedikation nehmen. Laut Studienunterlagen wurde der Baselinewert definiert als der letzte nicht-fehlende Wert vor oder zum Zeitpunkt der erstmaligen Einnahme einer Prüfintervention.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Es liegen keine klaren Kriterien zur Verschlechterung des klinischen Zustands vor. Weiterhin wurden diese nicht dokumentiert.

Patientenrelevanz

Die Einnahme einer konventionellen Therapie stellt per se kein patientenrelevantes Ereignis dar. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, welches Ereignis (Veränderung eines PRO, Ermessen des Prüfpersonals) zu der Gabe einer konventionellen Therapie im Rahmen der Behandlungsphase führte.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

2.3.3 Lebensqualität

Es liegen keine Endpunkte der Kategorie „Lebensqualität“ vor.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Person, der ein Arzneimittel verabreicht wurde, einschließlich Ereignissen, die nicht notwendigerweise durch dieses Arzneimittel verursacht werden oder mit ihm in Zusammenhang stehen. In der Studie KONFIDENT sollten die UE bei einer aufgetretenen HAE-Attacke ab erster Gabe der Prüfintervention bis zur letzten Studienvisite bzw. bis zum Ende der Behandlung aufgezeichnet werden. Ein UE wurde der letzten angewandten Studienmedikation in Folge einer HAE-Attacke zugeordnet. UE wurden bis zu ihrer Auflösung weiterbeobachtet, auch wenn dies außerhalb des 48-Stunden-Zeitraums nach erstmaliger Gabe der Prüfintervention war.

Die Klassifizierung der Nebenwirkungen erfolgte anhand des „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 26.0, nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term. Die Erhebung erfolgte im Rahmen der Televisite nach einer HAE-Attacke.

HAE-Attacken stellen keine unerwünschten Ereignisse da, außer sie werden als SUE bewertet.

Als schwerwiegende Ereignisse (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, definiert durch medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, ob das zu bewertende Ereignis als schwerwiegend einzuschätzen, jedoch nicht unmittelbar tödlich oder lebensgefährlich einzuschätzen sei.

SUE wurden vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur letzten Studienvisite bzw. des Beendens der Behandlung aufgezeichnet.

Schweregrade der UE

Die Beurteilung des Schweregrads eines UE erfolgte unabhängig von dem Zusammenhang mit der Prüfintervention oder der Schwere des UE und wurde laut Studienunterlagen anhand der

„Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials“ vorgenommen. Diese unterteilt die UE in folgende Schweregrade:

- Mild (Grad 1)
- Moderat (Grad 2)
- Schwer (Grad 3)
- Potentiell lebensgefährdend (Grad 4)

Es wurden keine unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse identifiziert und von der EMA als relevant bewertet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar.

Ob eine Nachbeobachtungsdauer von 48 Stunden nach erstmaliger Einnahme einer Studienmedikation ausreichend ist, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

Zur studienspezifischen Operationalisierung der schweren UE wurden keine Begründungen vorgelegt. Die Operationalisierung kann nicht in Gänze nachvollzogen werden.

Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Die Erhebung und Bewertung der schweren UE kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht nachvollzogen werden. Diese werden ergänzend dargestellt. Der pU operationalisiert Auswertungsfenster für (S)UE, die nicht in Gänze nachvollzogen werden können. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass UE, die während der Studie, aber nicht in einem Auswertungsfenster erhoben worden sind, nicht in die Auswertung eingehen.

Die Erhebung der UE wird insgesamt als eingeschränkt valide bewertet.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie KONFIDENT

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Erhebung während einer qualifizierenden HAE-Attacke ¹⁾				Erhebung nach HAE-Attacke	
Behandlungszeit seit erstmaliger Gabe ²⁾	0 bis 4 h	5 bis 12 h	14 bis 24 h	25 bis 48 h	Post-HAE-Attacke	Finale Visite
Todesfälle ³⁾	Kontinuierlich					
PGI-C ⁴⁾	x	x	x	x		
PGI-S	x	x	x	x		
GA-NRS	x	x	x	x		

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Erhebung während einer qualifizierenden HAE-Attacke ¹⁾				Erhebung nach HAE-Attacke
HAE-Symptome mittels VAS	x	x	x	x	
Unerwünschte Ereignisse	Kontinuierlich ⁵⁾⁶⁾				

¹⁾ Die Erhebung sollte für jede der 3 geeigneten HAE-Attacken erfolgen.

²⁾ Der Start der Erhebung der patientenberichteten Instrumente ist der Zeitpunkt der erstmaligen Gabe einer Prüfmedikation. Die Frequenz der Erhebung unterscheidet sich je nach vergangener Behandlungszeit. In den ersten 4 Stunden erfolgte die Erhebung halbstündlich. In der Zeit von 5 bis 12 Stunden nach erstmaliger Gabe stündlich. Im Zeitraum von 12 bis 24 Stunden nach erstmaliger Gabe alle 2 Stunden. Im Zeitraum von 25 bis 48 Stunden wurde alle 12 Stunden erhoben.

³⁾ Im Rahmen der Sicherheit erhoben.

⁴⁾ Primärer Endpunkt

⁵⁾ Die Televisiten nach einer HAE-Attacke dienten vor allem dem Erfassen von unerwünschten Ereignissen und sollten innerhalb eines Tages nach letztmaligem Ausfüllen des Patiententagebuchs in Bezug zur zugehörigen HAE-Attacke stattfinden. Die finale Visite sollte durchgeführt werden, wenn alle 3 HAE-Attacken aufgetreten sind oder die Studie beendet worden ist und diente der finalen Abfrage von unerwünschten Ereignissen.

⁶⁾ Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) sollten ab dem Zeitraum des Ausfüllens der Einverständniserklärung erhoben werden. Die Zuordnung von SUE außerhalb des 48-Stunden-Zeitfensters ist unklar.

Abkürzungen: GA-NRS: General Anxiety Numerical Rating Scale; h: Stunde; HAE: Hereditäres Angioödem; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala

2.4 Statistische Methoden

Bei den statistischen Methoden muss berücksichtigt werden, dass es sich bei der Studie KONFIDENT um eine Cross-over-Studie mit einem 3x3-Design (3 verschiedene Behandlungen über 3 Perioden) handelt. Da eine nicht-fachinformationskonforme Behandlungsgruppe vorliegt, liegen 2 Behandlungsgruppen und 2 relevante Beobachtungsperioden vor. Für die Nutzenbewertung sind somit nur die zulassungskonforme Behandlungsgruppe sowie die Placebogruppe von Relevanz. Nähere Ausführungen zum Studiendesign finden sich in Kapitel 4.1.

Es liegt ein SAP vom 1. Dezember 2023 vor, der die wesentlichen statistischen Methoden beschreibt. Bei den statistischen Methoden liegt die Besonderheit vor, dass es sich nicht um eine Auswertungsstrategie auf Patientenebene handelt. Als Analyseeinheit werden aufgetretene HAE-Attacken je Behandlungssequenz (Sebetalstat 300 mg, Sebetalstat 600 mg und Placebo) gesammelt (siehe Tabelle 10).

Die Auswertungen in Modul 4 weichen in ihren statistischen Methoden zum Teil vom Modul 5 ab. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Auswertungen in Modul 4. Ein Analyseplan für Modul 4 konnte nicht identifiziert werden.

Analysepunktionen

- Randomisierte Population: Alle Patientinnen und Patienten, die in eine der 6 Behandlungssequenzen randomisiert worden sind (Tabelle 10).
- Full Analysis Set: Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation für mindestens eine „qualifizierende“ HAE-Attacke (siehe S. 12 zur Definition von „geeigneten“ HAE-Attacken) erhalten haben. Laut SAP war diese Population für die Wirksamkeitsanalysen präspezifiziert. Die Auswertungen beziehen sich auf die aufgetretenen HAE-Attacken.

- Sicherheitspopulation: Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis einer Studienmedikation erhalten haben. Diese Population ist relevant für die Sicherheitsauswertungen.

Datenschnitte und Fallzahlkalkulation

Es wurden insgesamt 136 Patientinnen und Patienten in die Studie randomisiert, wovon 110 (81 %) mindestens eine qualifizierende HAE-Attacke und eine Behandlung mit einer Studienmedikation während des Studienzeitraumes aufwiesen. 86 Personen (63,3 % bezogen auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten) wiesen insgesamt 2 qualifizierende HAE-Attacken auf und bei 68 (50 %) traten während des Studienverlaufs die maximal 3 qualifizierenden HAE-Attacken auf. Insgesamt sind 264 HAE-Attacken in die Auswertung (bezogen auf alle 3 Behandlungsgruppen) eingegangen. Davon 87 in der fachinformationskonformen Behandlungsgruppe und 84 in der Placebogruppe. Laut Studienbericht wurde die Studie beendet, nachdem die spezifizierte Anzahl von HAE-Attacken aufgetreten ist. Der SAP beschreibt abweichend, dass die Studie so geplant sei, dass 84 Personen die Studie beenden. Es schieden insgesamt 42 (38,2 %) von 110 Patientinnen und Patienten im FAS vorzeitig aus der Studie aus und hatten bis zum vorzeitigen Studienende weniger als 3 qualifizierende HAE-Attacken. In einem SAP, Version 2 vom 01.12.2023 wurden die Kriterien zur Qualifizierung von HAE-Attacken verändert, sodass mehr HAE-Attacken in die Auswertung eingehen konnten. Kurz darauf wurde die Studie aufgrund genügend aufgetretener HAE-Attacken beendet (letzte/r Patient/in, letzte Visite: 31. Dezember 2023). Der Zeitpunkt des Datenschnitts bzw. der Entscheidung zur Beendigung der Studie konnte nicht identifiziert werden.

Subgruppenanalysen

Aufgrund fehlender geeigneter Effektschätzer werden Subgruppenanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Präspezifizierung geplanter und durchgeföhrter Analysen

Die präspezifizierten Auswertungen im SAP wurden im Studienbericht weitestgehend umgesetzt. Für die Nutzenbewertung legt der pU MMRM, Ereigniszeitanalysen und Responderauswertungen vor. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, inwiefern die kontinuierlichen Auswertungen in Modul 4 präspezifiziert waren. Die Anzahl der HAE-Attacken und die Anzahl der zensierten Attacken stimmen zwischen Modul 5 und Modul 4 weitgehend überein, sodass diese nicht ergebnisgesteuert berichtet worden sind.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Für die Patientinnen und Patienten, die nach der erforderlichen Anzahl an HAE-Attacken aufgrund des präspezifizierten vorzeitigen Studienendes aus der Studie ausgeschieden sind, kann eine „missing completely at random“-Annahme getroffen werden. Für diese fehlenden Beobachtungen wurde auf Patientenebene keine Daten-Imputation durchgeführt.

Bei den Responderauswertungen wurden HAE-Attacken von der Auswertung ausgeschlossen, wenn sie nicht die jeweils operationalisierten Post-Baseline-Erhebungen vorliegen hatten.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Der pU zieht als Auswertungspopulation das FAS heran, wodurch die Schätzung des Effektes sich nicht auf den Effekt der Intervention auf Patientenebene bezieht. Es wird in fast allen Auswertungen der Effekt der Intervention auf Attackenebene geschätzt. Dennoch bezogen

sich die Ein- und Ausschlusskriterien auf individuenspezifische Eignungskriterien unabhängig von den darauffolgenden Eignungskriterien für geeignete HAE-Attacken (siehe S. 12). Durch die Randomisierung in 6 Behandlungssequenzen liegen für die 136 randomisierten Personen unterschiedliche Häufigkeiten von Behandlungen sowie Attackenhäufigkeiten vor, da die Studie nach einer bestimmten Anzahl von HAE-Attacken gestoppt worden ist. Es liegt somit ein FAS von insgesamt 110 behandelten Personen mit mindestens einer Attacke vor. Aus den Studienunterlagen ist ersichtlich, dass 71 Personen (64,5 % bezogen auf das FAS) sowohl eine Behandlung mit der zulassungsrelevanten Intervention als auch mit Placebo erhalten haben. Dies führt dazu, dass eine Verbundenheit der Daten für 64,5 % der bewertungsrelevanten Studienpopulation angenommen werden kann. Es konnte in den Studienunterlagen in Modul 4 keine Auswertung identifiziert werden, die die Verbundenheit der Daten adäquat berücksichtigt. Die Studie wurde somit folglich nicht als 2x2-Cross-over-Design-Studie auf Patientenebene ausgewertet, sondern auf Attackenebene. Die Annahme, dass jede Attacke unabhängig voneinander auftritt ohne individuenspezifische Triggerfaktoren wie z. B. Lebensphasen, dauerhafte Prophylaxe o. ä. kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen werden, weshalb das Auswertungsvorgehen nicht als adäquat bewertet wird. In den zulassungsrelevanten Interventionsarm gingen 87 Attacken ein. In den Placeboarm 84. Bezogen auf die beschriebenen 71 Personen in beiden Behandlungsgruppen, liegt somit eine verbundene Stichprobe (71 von 87 = 81,6 %; 71 von 84 = 84,5 %) vor. Somit wäre eine Berücksichtigung der Verbundenheit der Daten ebenfalls auf Attackenebene angezeigt gewesen [2].

Qualifizierende HAE-Attacken

Es durften nur „geeignete“ HAE-Attacken gemäß der in Kapitel 2.2 beschriebenen Kriterien zur Erhebung von geeigneten HAE-Attacken mit der Prüfmedikation behandelt werden. Weiterhin wurden qualifizierende HAE-Attacken definiert.

Im SAP, Version 1 vom 30.06.2023 sind Kriterien zu den qualifizierenden HAE-Attacken beschrieben. In einer ersten SAP-Version waren nur solche HAE-Attacken als qualifizierend zu werten, die 2 aufeinanderfolgende Erhebungen im PGI-C innerhalb von 14 Stunden Post-Baseline vorweisen konnten oder innerhalb von 12 Stunden Post-Baseline mit einer konventionellen Bedarfsmedikation behandelt worden sind.

Diese Kriterien für qualifizierende HAE-Attacken wurden in der SAP-Version 2 vom 01.12.2023 in der Hinsicht angepasst, dass jede HAE-Attacke, die mit einer Prüfmedikation behandelt worden ist, in die Auswertung eingeht und somit als qualifizierende gilt. Sollten zu wenig Erhebungen einer Beobachtung vorliegen, wurden diese zensiert.

Nicht-qualifizierende HAE-Attacken sollten laut SAP trotzdem dargestellt werden. Nähere Informationen diesbezüglich konnten nicht identifiziert werden.

Es kann nicht abschließend bewertet werden, inwiefern Kriterien für geeignete HAE-Attacken zu den qualifizierenden HAE-Kriterien umgesetzt worden sind.

Umsetzung des ITT-Prinzips

Es handelt sich nicht um eine ITT-Population auf Patientenebene im herkömmlichen Sinne nach Randomisierung. Der pU definiert präspezifiziert Auswahlkriterien für qualifizierende HAE-Attacken und plant spezifiziert die Auswertung der aufgetretenen Attacken, sodass der Bezug der Auswertungspopulation auf die Population derer mit mindestens einer aufgetretenen Attacke nachvollziehbar erscheint. Sofern HAE-Attacken mit einer konventionellen Bedarfsmedikation behandelt worden sind, sind diese im Folgenden von den Rückläufen ausgeschlossen worden. Für diese kann keine Missing-At-Random-Annahme

getroffen werden und deren Ausschluss aus den Auswertungen verstößt gegen das ITT-Prinzip. Somit liegt bis Stunde 4 nach Baseline aufgrund hoher Rücklaufquoten weitestgehend ein Vergleich einer ITT-Population auf HAE-Attackenebene vor.

Zwischen den endpunktspezifischen Responderauswertungen liegen unterschiedliche Anforderungen an die Anzahl an Post-Baseline-Erhebungen vor, sodass sich die Gesamtzahl der behandelten HAE-Attacken zwischen den Auswertungen unterscheidet. Mit SAP-Version 2 vom 01.12.2023 wurden die Kriterien für HAE-Attacken insofern geändert, dass keine Mindestzahl an Erhebungen vorliegen musste. In der Folge wurde ohne nähere Angaben im SAP eine Zensierungsstrategie angewendet, wenn zu wenig Post-Baseline-Erhebungen im Folgenden vorlagen. Warum hier keine Non-Responderannahme getroffen worden ist und zwischen den Auswertungen unterschiedliche Anforderungen vorliegen, ist unklar.

Eine adäquate Umsetzung der ITT-Population auf Patientenebene, die das 2x2-Cross-over-Design berücksichtigt, konnte in Modul 4 nicht identifiziert werden.

Veränderung in Richtung Verbesserung oder Verschlechterung

Bei der Behandlung von HAE-Attacken handelt es sich um eine akute Behandlungssituation, die die Auflösung der HAE-Attacken zum Ziel hat (kurative Intention). Deshalb werden Auswertungen zur Verbesserung als bewertungsrelevant erachtet.

Definition von Baseline

Eine Definition von Baseline konnte in Modul 4 nicht identifiziert werden. Laut Studienunterlagen wurde der Baseline-Wert einer HAE-Attacke definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor erstmaliger Einnahme einer Studienmedikation. Die Behandlung sollte schnellstmöglich nach Auftreten der Attacke beginnen. Inwiefern eine Erhebung zwischen dem Auftreten der Attacke und der Einnahme einer Studienmedikation erfolgen sollte, konnte nicht identifiziert werden. Da die Erhebung ab dem Zeitpunkt der erstmaligen Einnahme einer Studienmedikation beginnt, wird davon ausgegangen, dass keine Erhebung zwischen dem Auftreten der Attacke und der erstmaligen Einnahme einer Studienmedikation erfolgt.

Auswertungsmethodiken (kontinuierlich, Ereigniszeitanalysen, Responderauswertungen)

Der pU legt MMRM-Auswertungen, Ereigniszeitanalysen („Zeit bis zu“) und Responderauswertungen vor. Es konnten weitgehende methodische und statistische Limitationen identifiziert werden.

Die Rücklaufquote wird bezogen auf die aufgetretenen HAE-Attacken pro Studienarm. Bei den kontinuierlichen Auswertungen mittels MMRM liegen ab 5 Stunden Post-Baseline Rückläufe unter 70 % für die elektronischen Tagebucheinträge für den PGI-C und PGI-S sowie GA-NRS und HAE-Attacken-VAS vor. Zu 12 Stunden Post-Baseline liegen Rücklaufquoten von 35 % im Interventionsarm bzw. 26 % im Placeboarm vor. Eine Übersicht des Verlaufs der Rücklaufquoten findet sich im Anhang. Erhebungen, die nach der Einnahme einer konventionellen Akuttherapie erfasst wurden, wurden von den kontinuierlichen Auswertungen mittels MMRM ausgeschlossen. Durch die fehlende Berichterstattung von Zensierungsgründen bei der Ergebnisdarstellung kann eine Annahme von zufälligen fehlenden Daten (MAR) auf HAE-Attackenebene nicht angenommen werden. Aufgrund der sehr geringen Rücklaufquoten im Studienverlauf sowie potentieller informativer Zensierung aufgrund des Ausschlusses von Beobachtungen nach konventioneller Bedarfsmedikation kann die Modellannahme von „Missing-At-Random“ nicht getroffen werden und die MMRM-Auswertungen werden nicht herangezogen. Als weitere statistische Limitation wurde identifiziert, dass das MMRM die Verbundenheit der Stichproben auf Basis der vorliegenden

Unterlagen nicht adäquat berücksichtigt. Das vorgelegte MMRM modelliert die Abhängigkeiten innerhalb eines Beobachtungsarms. Durch das Cross-over-Design absolvierten dieselben Personen mehrere Behandlungssequenzen. Da Beobachtungen zu > 80 % in beide Behandlungsgruppen eingegangen sind, liegen korrelierte zufällige Effekte vor. Die Annahme der Unabhängigkeit der Fehlerterme zwischen den Individuen ist somit als nicht dargelegt anzusehen.

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, ob eine „Zeit bis zu“-Auswertung als Ereigniszeitanalyse mittels parametrischer Cox-Regression angemessen ist, da die HAE-Attacken nachbeobachtet hätten werden können bis zum Ereignis (bspw. Auflösung der HAE-Attacke innerhalb von 12 Stunden Post-Baseline). Die Hazard Rate modelliert die Rate für ein Ereignis kurz nach dem Zeitpunkt t , wenn die Person bis zum Zeitpunkt t ereignisfrei war. Ein Grund für das Fehlen der Nachbeobachtungszeit bei Auswertungen zur Verbesserung könnte der Ausschluss von Beobachtungen sein, die eine konventionelle Akuttherapie erhalten haben. Somit schätzt die Cox-Regression Ereigniszeiten, die beobachtet hätten werden können, aber aufgrund potentiell informativer Zensierung aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Durch die fehlende Berichterstattung von Zensierungsgründen kann eine Annahme von zufälligen fehlenden Daten (MAR) auf HAE-Attackenebene nicht angenommen werden. Als weitere statistische Limitation wird gesehen, dass die Cox-Regression (auf Basis der vorliegenden Informationen) und der Log-Rank-Test nicht geeignet für verbundene Stichproben sind. In der Gesamtschau werden die „Zeit bis zu“-Auswertungen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

In den Studienunterlagen wurde eine Sensitivitätsanalyse zum primären Endpunkt (PGI-C) identifiziert, die das 2x2-Cross-over-Design und die Verbundenheit der Daten angemessen berücksichtigt. Diese wird ergänzend dargestellt, da hier ebenfalls die Limitation der potentiellen informativen Zensierung vorliegt. Weiterhin gewichtet der herangezogene „Gehan's Generalized Wilcoxon Test“ frühe Ereignisse höher als später aufgetretene und die stratifizierte Randomisierung wird nicht berücksichtigt. In der Gesamtschau wird der ermittelte p-Wert nicht dargestellt.

Es liegen Responderauswertungen zum PGI-C, PGI-S, HAE-Attacken-VAS sowie GA-NRS vor. Die Responderauswertungen zur VAS und GA-NRS berücksichtigen die 15%-Responseschwelle. Ein Responsekriterium von 15 % wird mittels 2 Punkten auf der NRS vom pU operationalisiert. Dies erscheint sachgerecht. Wenn man die Rücklaufquoten auf die Personen mit einer aufgetretenen HAE-Attacke im jeweiligen Studienarm bezieht, sind die Rücklaufquoten bereits zu 5 Stunden nach Baseline für den PGI-C und PGI-S unter 70 %. Personen mit einer HAE-Attacke, die eine konventionelle Akuttherapie eingenommen haben oder die Studie abgebrochen haben, gelten als Non-Responder. Dieser Operationalisierung kann im vorliegenden Fall gefolgt werden.

Der pU legt eine Operationalisierung der Responderauswertungen vor, die die pro Beobachtungszeitraum operationalisiert als „innerhalb von“ aufgetretenen Ereignisse kumulieren. Der Zeitraum „innerhalb von 4 Stunden“ wird als bewertungsrelevant erachtet. Neben einer Rücklaufquote von mehr als 70 % sollten durch den Behandlungsalgorithmus möglichst wenige Personen in den Behandlungsgruppen eine konventionelle Bedarfsmedikation eingenommen haben, sodass dieser Zeitpunkt einen Vergleich der ITT-Populationen weniger verzerrt erlaubt. Diese Auswertungen werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Eine HAE-Attacke, die zum Zeitpunkt t als aufgelöst bewertet wurde, wird unabhängig von ihrer späteren Erhebung zum Zeitpunkt $t+1$ weiterhin als aufgelöst bewertet, auch wenn der Fragebogen zum Zeitpunkt $t+1$ nicht mehr erhoben worden ist. Dieser Annahme kann

aufgrund der Reversibilität der Erkrankung gefolgt werden. Einschränkend muss erwähnt werden, dass ein mögliches Wiederauftreten (Rebound) der HAE-Attacke im Attackenverlauf nach gesehener Verbesserung nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.

Die Responderauswertungen werden ohne Effektschätzer und dazugehörige p-Werte dargestellt, da die vorgelegte logistische Regression die Verbundenheit der Daten auf Basis der vorgelegten Informationen nicht adäquat berücksichtigt. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test berücksichtigt die Verbundenheit der Daten nicht, sodass auch die p-Werte nicht dargestellt werden. Außerdem wurde die stratifizierte Randomisierung bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Gründe für die Nicht-Berücksichtigung konnten nicht identifiziert werden.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie KONFIDENT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuordnung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
KONFIDENT	Unklar ¹⁾	Ja	Unklar ²⁾	Ja	Unklar ³⁾	Ja ⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾	Hoch

¹⁾ Es wurde nach Einnahme einer Langzeitprophylaxe (ja/nein) stratifiziert. Dadurch, dass die Darstellung im FAS erfolgte, kann nicht bewertet werden, ob die Stratifizierung erfolgreich war.

²⁾ Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann eine Aufhebung der Verblindung des/der Patienten/Patientin im Verlauf einer HAE-Attacke nicht ausgeschlossen werden, da die Wirkung der Intervention bekannt gewesen sein könnte. Weiterhin war die Zeit bis zur ersten Einnahme einer Studienmedikation im Placeboarm im Mittel 50 Minuten länger. Die Gründe dafür sind unklar.

³⁾ Es finden sich widersprüchliche Angaben zur Studiendurchführung. Im Protokollamendment 4 wurde die FAS-Population von 2 qualifizierenden Attacken auf 1 Attacke geändert. Es wurde keine klassische Cross-over-Auswertung durchgeführt, sondern eine Auswertung auf Attackenebene ohne Berücksichtigung des 3x3- bzw. 2x2-Designs. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass im Studienverlauf die Auswertungsstrategie geändert worden ist.

⁴⁾ Die Einschätzung, ob eine HAE-Attacke als qualifizierend eingeschätzt worden ist, erfolgte im Nachgang der HAE-Attacken zum Studienende und wurde im Studienverlauf mit SAP-Version vom 01.12.2023 geändert. Inwiefern in den qualifizierenden auch nicht-geeignete HAE-Attacken umfasst waren, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

⁵⁾ Laut EPAR kann angenommen werden, dass aufgrund der Halbwertszeit der Intervention sowie des Abstands zwischen HAE-Attacken keine Carryover-Effekte vorliegen. Es konnten jedoch keine Informationen hinsichtlich möglicher Periodeneffekte identifiziert werden.

⁶⁾ Begleitmedikationen sind lediglich für die Sequenzen und das FAS berichtet, weshalb verzerrende Aspekte für den Vergleich von Sebetalstat und Placebo nicht beurteilt werden können.

⁷⁾ Die Art der Folgetherapien wurde nicht berichtet, sodass verzerrende Aspekte für den Vergleich von Sebetalstat und Placebo nicht beurteilt werden können.

⁸⁾ Es wurde eine stratifizierte Randomisierung nach Bedarfsmedikation und Langzeitprophylaxe durchgeführt. Diese Stratifizierung wurde weder bei der Auswertung berücksichtigt, noch wurde die Charakterisierung der Stratifikationsfaktoren dargestellt (bspw. unterschiedliche Krankheitslast). Für den Verzicht der stratifizierten Auswertung konnten keine Informationen identifiziert werden.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; FAS: Full Analysis Set; HAE: Hereditäres Angioödem

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie KONFIDENT

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle ¹⁾	-	-	-	-	-
PGI-C	Unklar ²⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾
PGI-S	Unklar ²⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾
GA-NRS	Unklar ²⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾
HAE-Symptome-VAS	Unklar ²⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾
Unerwünschte Ereignisse	Unklar ²⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾
Schwere UE (Gesamtrate, SOC/PT)	Unklar ²⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾
SUE (Gesamtrate, SOC/PT)	Unklar ²⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾	n. b. ³⁾

¹⁾ Das vorliegende Studiendesign der Cross-over-Studie ist zur Erhebung von Todesfällen im Studienverlauf nicht geeignet. Das Verzerrungspotential wird daher nicht bewertet.

²⁾ Als Einschlusskriterium wurde das Vorhandensein einer Bedarfsmedikation definiert. Da es sich bei der Prüfintervention um eine orale Applikationsart handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass zeitnah nach Einnahme der Prüfintervention oder Placebo den Studienteilnehmenden die Gruppenzugehörigkeit aufgrund von Erfahrungswerten bewusst gewesen sein könnte. Die häufigste Bedarfsmedikation war eine subkutane oder intravenöse Gabe des Wirkstoffes. Nähere Angaben konnten nicht identifiziert werden. Weiterhin war die Zeit bis zur ersten Einnahme einer Studienmedikation im Placeboarm im Mittel 50 Minuten länger. Die Gründe dafür sind unklar.

³⁾ Nicht bewertbar aufgrund fehlender geeigneter Effektschätzer.

Abkürzungen: GA-NRS: General Anxiety Numerical Rating Scale; HAE: Hereditäres Angioödem; ITT: Intention to Treat; n. b.: nicht bewertbar; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Die Studie „KONFIDENT“ wurde als 3x3-Cross-over-Studie durchgeführt. Für die Nutzenbewertung wird der zulassungskonforme Interventionsarm „Sebetalstat 300 mg“ und der Placeboarm herangezogen. Die Auswertung der Studie KONFIDENT bezieht sich auf die behandelten HAE-Attacken und berücksichtigt das ursprüngliche Cross-over-Design nicht. Es werden die Charakteristika des FAS (siehe Kapitel 2.4), da dies als primäre Wirksamkeitspopulation präspezifiziert war, dargestellt. Eine Darstellung der Charakteristika zum 2x2-Design konnte nicht identifiziert werden.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie KONFIDENT

Studie KONFIDENT Allgemeine Angaben	KONFIDENT
ITT-Population ¹⁾ , n (%)	136 (-)
FAS, n (%) ²⁾	110 (80,8)
Sicherheitspopulation, n (%)	110 (80,8)
Anzahl der Personen, die in die Studie eingeschlossen worden sind, aber keine Behandlung erhalten haben, n (%) ³⁾	N = 136 26 (19,1)
Anzahl der Personen, welche die Studie beendet haben, n (%)	N = 110 68 (61,8)
die Studie nicht beendet haben, n (%)	42 (38,2)
Abbruch der Studienteilnahme, n (%)	
Aufgrund von:	
Entscheidung vom Sponsor ⁴⁾	32 (29,1)
UE	0
Krankheitsprogression	
Entscheidung Ärztin/Arzt	1 (1)
Lost to Follow-up	2 (1,8)
Tod	0
Protokollverletzung	1 (1)
Entzug der Einverständniserklärung	3 (2,7)
Andere	3 (2,7)
Anzahl der HAE-Attacken insgesamt	k. A. ⁵⁾
Anzahl der geeigneten HAE-Attacken, die aber keine qualifizierenden HAE-Attacken waren insgesamt davon schwere laryngeale Attacken	k. A. ⁶⁾
Anzahl der HAE-Attacken im FAS ⁷⁾ , n (%)	N = 264
die mit Sebetalstat 300 mg behandelt wurden	87 (32,9)
die mit Placebo behandelt wurden	84 (31,8)
nicht bewertungsrelevante HAE-Attacken ⁸⁾	93 (35,2)
Anzahl der Personen mit	
1. Attackenperiode, n (%)	110 (80,8)
2. Attackenperiode, n (%)	86 (63,2)
3. Attackenperiode, n (%)	68 (50)
Alle 3 Attackenperioden, n (%)	68 (50)

Studie KONFIDENT Allgemeine Angaben		KONFIDENT	
Allgemeine Angaben zur Behandlung von qualifizierten HAE-Attacken		N = 110	
Anzahl der erhaltenen Dosen pro HAE-Attacke MW (SD) Median (min; max)		N = 86 1,4 (0,5) 1 (1; 2)	N = 83 1,6 (0,5) 2 (1; 2)
Anzahl der behandelten qualifizierenden HAE-Attacken mit insgesamt, n (%) einer Dosis zwei Dosen		N = 86 53 (61,6) 33 (38,4)	N = 83 37 (44,6) 46 (55,4)
Zeit zwischen erster und zweiter Dosis in Stunden MW (SD) Median (min; max)		N = 28 8,4 (10,1) 3,9 (2,8; 42,1)	N = 39 5,06 (4,9) 3,5 (2,4; 28,3)
Beobachtungsdauer in Stunden <ul style="list-style-type: none"> • Median (min; max) • Mittelwert (SD) • HAE-Attacken mit einer Beobachtungsdauer von maximal <ul style="list-style-type: none"> ◦ 0 bis 4 Stunden ◦ 5 bis 12 Stunden ◦ 14 bis 24 Stunden ◦ 25 bis 48 Stunden ... nach der jeweiligen HAE-Attacke 		k. A.	k. A.

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Beinhaltet Personen in der nicht fachinformationskonformen Dosierung.

³⁾ Bei 26 eingeschlossenen Personen wurde keine geeignete HAE-Attacke mit der Studienmedikation behandelt, die als geeignet bewertet worden ist.

⁴⁾ Nach Angaben des pU wurde die Studie beendet, nachdem die geforderte Anzahl an HAE-Attacken aufgetreten ist.

⁵⁾ Wie viele HAE-Attacken im Studienverlauf insgesamt aufgetreten sind, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

⁶⁾ Laut SAP vom 01.12.2023 sollten die in der Studie aufgetretenen geeigneten, aber nicht qualifizierenden HAE-Attacken deskriptiv erhoben werden.

⁷⁾ Welche Kriterien schlussendlich zur Aufnahme in die Studie geführt haben, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

⁸⁾ Die Behandlungsgruppe in der nicht fachinformationskonformen Dosierung von 600 mg ist nicht bewertungsrelevant.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HAE: Hereditäres Angioödem; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10 stellt die Behandlungssequenzen und die jeweiligen beobachteten geeigneten HAE-Attacken nach Behandlungsperiode (1. HAE-Attacke, 2. HAE-Attacke, 3. HAE-Attacke) dar.

Tabelle 10: Übersicht der Behandlungssequenzen im FAS¹⁾

Studie KONFIDENT Behandlungssequenzen	1. HAE-Attacke Intervention (n; %)	2. HAE-Attacke Intervention (n; %)	3. HAE-Attacke Intervention (n; %)
Sequenz A (n = 18)	Placebo (100 %)	600 mg (15; 83,3 %)	300 mg (10; 55,6 %)
Sequenz B (n = 18)	Placebo (100 %)	300 mg (16; 88,9 %)	600 mg (14; 77,8 %)
Sequenz C (n = 15)	300 mg (100 %)	600 mg (10; 66,7 %)	Placebo (8; 50 %)

Studie KONFIDENT Behandlungssequenzen	1. HAE-Attacke Intervention (n; %)	2. HAE-Attacke Intervention (n; %)	3. HAE-Attacke Intervention (n; %)
Sequenz D (n = 17)	300 mg (100 %)	Placebo (13; 76,5 %)	600 mg (12; 70,6 %)
Sequenz E (n = 20)	600 mg (100 %)	300 mg (13; 65 %)	Placebo (8, 40 %)
Sequenz F (n = 22)	600 mg (100 %)	Placebo (19; 86,4 %)	300 mg (16, 72,7 %)

¹⁾ Definition in Kapitel 2.4. Es gingen nicht alle randomisierten Personen in die Darstellung ein, sondern nur diejenigen, bei denen mindestens eine HAE-Attacke im Studienverlauf aufgetreten ist.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HAE: Hereditäres Angioödem

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation der klinischen Studie KONFIDENT

Studie KONFIDENT Charakterisierung der Studienpopulation	FAS N = 110
Alter (Jahre)	
MW (SD)	37,7 (15)
Median (min; max)	39,5 (13; 74)
Altersgruppe (Jahre), n (%)	
13 bis 17	13 (11,8)
≥ 18	97 (88,2)
Geschlecht, n (%)	
männlich	44 (40)
weiblich	66 (60)
Abstammung (genetisch), n (%)	
kaukasisch/weiß	92 (83,6)
schwarz	1 (0,9)
asiatisch	10 (9,1)
andere	1 (0,9)
nicht berichtet	6 (5,5)
Gewicht, kg	
MW (SD)	77,9 (19,2)
Median (min; max)	73,3 (41,0; 140,3)
Größe, m	
MW (SD)	1,68 (0,11)
Median (min; max)	1,67 (1,45; 2,00)
Typ der Angioödemerkrankung, n (%)	
Typ I	101 (91,8)
Typ II	9 (8,2)
Zeit seit der HAE-Diagnose in Jahren	
MW (SD)	14,9 (10,3)
Median (min; max)	12,0 (0,2; 48,0)
Zeit seit der letzten Attacke seit Randomisierung in Tagen	
MW (SD)	41,0 (26,8)
Median (min; max)	33,0 (10,0; 190,0)
Behandlungsregimen zum Studienbeginn ¹⁾ , n (%)	
Prophylaxe	24 (21,8)
Nur Bedarfsmedikation	86 (78,2)

¹⁾ Stratifizierungsfaktor. Aufgrund der Darstellung im FAS ist unklar, ob die Stratifizierung erfolgreich war.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HAE: Hereditäres Angioödem; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Tabelle 12: Charakterisierung der qualifizierenden HAE-Attacken

Studie KONFIDENT Charakterisierung der qualifizierenden HAE-Attacken¹⁾	Sebetalstat N = 110²⁾	Placebo N = 110²⁾
Zeit vom Einsetzen der Symptome der ersten Attacke zur ersten Administration einer Studienmedikation in Minuten MW (SD) Median (min; max)	N = 86 96,2 (138,4) 35 (0; 634)	N = 84 144,5 (234,77) 51 (0; 1325)
Zeit vom Einsetzen der Symptome bis zur ersten Einnahme einer Studienmedikation, n (%) < 30 Minuten ≥ 30 bis < 60 Minuten ≥ 60 Minuten Fehlend	N = 87 40 (46,0) 13 (14,9) 33 (37,9) 1 (1,1)	N = 84 35 (41,7) 9 (10,7) 40 (47,9) 0
Primäre Lokalisierung der HAE-Attacke zu Baseline ³⁾ , n (%) Kopf/Gesicht/Nacken Torso Arme/Hände Genitalien Beine/Füße Abdomen Larynx/Kehle	N = 87 9 (10,3) 5 (5,7) 29 (33,3) 2 (2,3) 22 (25,3) 35 (40,2) 2 (2,3)	N = 84 9 (10,7) 5 (6,0) 21 (25,0) 3 (3,6) 17 (20,2) 37 (44,0) 4 (4,8)

¹⁾ Kriterien für qualifizierende HAE-Attacken sind in Kapitel 2.4 beschrieben.

²⁾ Definition der Analysepopulation in Kapitel 2.4

³⁾ Eine HAE-Attacke konnte mehreren Lokalisierungen zugeordnet werden. Es gab insgesamt 104 Zuordnungen der HAE-Attacken zum Interventionsarm und 96 Zuordnungen der HAE-Attacken im Placeboarm.

Abkürzungen: HAE: Hereditäres Angioödem; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Protokollverletzungen

Protokollverletzungen sind lediglich anhand des FAS berichtet und nicht anhand der vorgelegten Auswertung auf Basis der Behandlungsgruppen. Verzerrende Aspekte für den Vergleich von Sebetalstat und Placebo können daher nicht beurteilt werden.

Begleitmedikation

In der Studie KONFIDENT wurden die Begleitmedikationen definiert als die Medikationen, welche beim Start der Behandlung der ersten qualifizierenden HAE-Attacke bereits gegeben worden sind oder nach erstmaliger Einnahme einer Studienmedikation gegeben worden sind. Weiterhin konnten Attacken, welche nicht mit der Studienmedikation behandelt worden sind (keine qualifizierenden HAE-Attacken), mit der konventionellen Bedarfsmedikation behandelt werden. Die Darstellung der Begleitmedikation erfolgt auf Behandlungssequenzebene bzw. im FAS, sodass eine Bewertung auf Attackenebene auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht möglich ist. Dabei muss berücksichtigt werden, dass nicht alle Personen im Laufe der Studie 3 qualifizierende HAE-Attacken aufwiesen. Dies war bei etwa 38 % nicht der Fall.

Eine Einschätzung zu verzerrenden Aspekten der Begleitmedikation ist auf Basis der gewählten Auswertungsstrategie auf HAE-Attackenebene somit nicht möglich.

Folgetherapien

Folgetherapien werden als konventionelle Bedarfsmedikation definiert. Es wurden Folgetherapien, die während einer qualifizierenden HAE-Attacke aufgetreten sind, erhoben.

Tabelle 13: Folgetherapien; Studie KONFIDENT

Studie KONFIDENT Folgetherapie (konventionelle Bedarfsmedikation)	Sebetalstat N = 87¹⁾ n (%)	Placebo N = 84¹⁾ n (%)
Erhalt einer Folgetherapie innerhalb von 48 Stunden	24 (27,6)	30 (35,7)
Zeit bis zum Erhalt einer Folgetherapie MW Median	k. A.	k. A.
Erhalt einer Folgetherapie Innerhalb von 4 Stunden Innerhalb von 12 Stunden ²⁾	5 (5,7) 14 (16,1)	7 (8,3) 21 (25,0)
Anzahl an Folgetherapien		k. A.
Art der Folgetherapien		k. A.

¹⁾ FAS-Population; Definition siehe Kapitel 2.4. Es wurden insgesamt 87 HAE-Attacken mit Sebetalstat und 84 HAE-Attacken mit Placebo behandelt. Ob die Anzahl der behandelten HAE-Attacken äquivalent zu behandelten Personen ist, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

²⁾ Attacken, die mit einer konventionellen Bedarfsmedikation behandelt worden sind, aber der genaue Zeitpunkt der Gabe unbekannt ist, werden dem Zeitpunkt „innerhalb von 12 Stunden“ zugeordnet.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HAE: Hereditäres Angioödem; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert.

3.2 Mortalität

In der Studie KONFIDENT sind keine Todesfälle aufgetreten.

3.3 Morbidität

Die Rückläufe für die herangezogene Auswertungspopulation (qualifizierende HAE-Attacken pro Behandlungsgruppe) waren letztmalig zum Zeitpunkt 4 Stunden Post-Baseline über 70 %. Die Responderauswertungen werden bis zu diesem Zeitpunkt dargestellt.

PGI-C

Die Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts berücksichtigt das Cross-over-Design der Studie unter der Annahme, dass keine Periodeneffekte vorliegen. Es handelt sich nicht um die Auswertung von zeitlich parallel verlaufenden Behandlungssequenzen, sondern um eine Auswertung von Personen, die beide bewertungsrelevanten Behandlungsperioden (Sebetalstat 300 mg und Placebo) unabhängig von der Behandlungssequenz absolviert haben.

Aufgrund fehlender Angaben zu den Zeitpunkten der Zensierung sowie deren Gründe und Beobachtungszeiten in beiden Behandlungsgruppen kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine unterschiedliche Anzahl an Erhebungen in beiden Behandlungsgruppen vorliegt. Deshalb ist die Auswertung zur bestätigten Verbesserung im Rahmen der Nutzenbewertung nicht sinnvoll interpretierbar. Die Sensitivitätsanalyse zum primären Endpunkt wird in der Folge ergänzend dargestellt.

Tabelle 14: Zeit bis zum Beginn der bestätigten Symptomverbesserung um mindestens „ein wenig besser“ zu 2 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten bei Personen im PGI-C; Studie KONFIDENT; FAS (Datenschnitt: unklar)

Studie KONFIDENT PGI-C¹⁾ (ergänzend dargestellt)	Sebetalstat (300 mg) N = 110²⁾	Placebo N = 110²⁾
Personen, die im 2x2-Cross-over-Design ausgewertet worden sind, n (%) ³⁾	71 (64,5)	71 (64,5)
Anzahl der Personen, n (%) mit Ereignis ⁴⁾ mit Zensierung ⁵⁾	55 (50,0) 16 (14,5)	36 (32,7) 35 (31,8)
Zensierungsgründe ⁶⁾		k. A.
Beobachtungszeit (Stunden), Median		k. A.
Zeit bis zur bestätigten Symptomverbesserung Median [95%-KI] ⁷⁾	1,69 [1,28; 2,28]	5,57 [2,1; n. e.]

¹⁾ Skala von 0 bis 7, wobei 0 „viel schlechter“ und 7 „viel besser“ repräsentiert.

²⁾ FAS-Population, siehe Kapitel 2.4

³⁾ Personen mit einer absolvierten Behandlungssequenz in der zulassungskonformen Dosierung sowie in der Placebogruppe. Diese Analysepopulation reflektiert das 2x2-Cross-over-Design am nächsten.

⁴⁾ Alle Personen, die das Ereignis innerhalb von 12 Stunden erreicht haben.

⁵⁾ Attacken wurden zu 12 Stunden rechtszensiert, sofern bis dahin nicht eine beginnende definierte Symptomverbesserung erreicht war oder bis dahin eine konventionelle Bedarfsmedikation eingenommen wurde. Sollte ein Zwischenereignis auftreten, welches das zu untersuchende Ereignis verhindert, wurden die Personen zum Zeitpunkt des Zwischenereignisses zensiert.

⁶⁾ Häufigkeitsangaben zu den Zensierungsgründen waren in den vorgelegten Unterlagen des pU nicht identifizierbar.

⁷⁾ Der KM-Schätzer schätzt die Zeit bis zur beginnenden Symptomverbesserung um mindestens „ein wenig besser“ innerhalb von 12 Stunden.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. e.: nicht erreicht; PGI-C: Patient Global Impression of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Tabelle 15: Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken mit einer Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C; Studie KONFIDENT; FAS (Datenschnitt: unklar)

Studie KONFIDENT PGI-C¹⁾	Sebetalstat (300 mg) N = 110²⁾	Placebo N = 110²⁾	RR [95%-KI] p-Wert
Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken mit Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ zu 2 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten³⁾			
Innerhalb von 4 Stunden, n (%)	N = 78 ⁴⁾ 58 (74,4)	N = 73 ⁴⁾ 33 (45,2)	k. A. ⁵⁾
Zensierungsgründe ⁶⁾	k. A.	k. A.	-
Veränderung des PGI-C im Vergleich zu Baseline			
Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken, n (%) ⁷⁾	87 (100)	84 (100)	-
PGI-C zu 4 Stunden Post-Baseline, n (%)	N = 64 20 (23,0)	N = 58 7 (8,3)	-
Viel besser	8 (9,2)	8 (9,5)	
Besser	22 (25,3)	12 (14,3)	
Ein wenig besser	11 (12,6)	16 (19,0)	
Keine Veränderung	2 (2,3)	6 (7,1)	
Ein wenig schlechter	1 (1,1)	8 (9,5)	
Schlechter	0	1 (1,2)	
Viel schlechter			

- ¹⁾ Skala von 0 bis 7, wobei 0 „viel schlechter“ und 7 „viel besser“ repräsentiert.
- ²⁾ FAS-Population; Definition siehe Kapitel 2.4. Es wurden insgesamt 87 HAE-Attacken mit Sebetalstat und 84 HAE-Attacken mit Placebo behandelt. Ob die Anzahl der behandelten HAE-Attacken äquivalent zu behandelten Personen ist, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.
- ³⁾ Primärer Endpunkt der Studie.
- ⁴⁾ Attacken ohne mindestens 2 Post-Baseline-Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Teilnehmende, die die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.
- ⁵⁾ Es liegen keine adäquaten Effektschätzer sowie p-Werte vor (da Verbundenheit der Daten und stratifizierte Randomisierung nicht berücksichtigt). Nähere Informationen zu den statistischen Auswertungen finden sich in Kapitel 2.4.
- ⁶⁾ Genaue Angaben zu den Zensierungen konnten nicht identifiziert werden.
- ⁷⁾ Im Studienverlauf mussten die geeigneten HAE-Attacken Kriterien zur Qualifikation erfüllen. Die genauen Kriterien für qualifizierende HAE-Attacken sind unklar. In die Auswertungen gingen nach SAP-Version 2 vom 01.12.2023 alle geeigneten HAE-Attacken ein.
- Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HAE: Hereditäres Angioödem; k. A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PGI-C: Patient Global Impression of Change; RR: Relatives Risiko.

PGI-S

Tabelle 16: Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken mit einer ersten Verringerung der Attackenschwere um mindestens einen Punkt im PGI-S, Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: unklar)

Studie KONFIDENT PGI-S ¹⁾	Sebetalstat (300 mg) N = 110 ²⁾	Placebo N = 110 ²⁾	RR [95%-KI] p-Wert
Verringerung der Attackenschwere von mindestens einem Punkt oder mehr			
Innerhalb von 4 Stunden, n (%)	N = 79 ³⁾ 31 (39,2)	N = 74 ³⁾ 16 (21,6)	k. A. ⁴⁾
Zensierungsgründe ⁵⁾	k. A.	k. A.	
PGI-S im Zeitverlauf			
Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken ⁶⁾ , n (%)	87 (100)	84 (100)	-
PGI-S zu Baseline ⁷⁾ , n (%)	N = 85 ⁸⁾ 0	N = 83 ⁸⁾ 1 (1,2)	-
Keine			
Mild	36 (41,4)	36 (42,9)	
Moderat	35 (40,2)	33 (39,3)	
Schwer	12 (13,8)	10 (11,9)	
Sehr schwer	2 (2,3)	3 (3,6)	
PGI-S zu 4 Stunden Post-Baseline, n (%)	N = 64 ⁸⁾ 11 (12,6)	N = 58 ⁸⁾ 5 (6,0)	-
Keine			
Mild	31 (35,6)	23 (27,4)	
Moderat	17 (19,5)	15 (17,9)	
Schwer	5 (5,7)	10 (11,9)	
Sehr schwer	0	5 (6,0)	

¹⁾ Die Bewertung des Schweregrades der Symptome erfolgte auf einer 5-Punkte-Skala („keine“, „mild“, „moderat“, „schwer“, „sehr schwer“).

²⁾ FAS-Population; Definition siehe Kapitel 2.4. Es wurden insgesamt 87 HAE-Attacken mit Sebetalstat und 84 HAE-Attacken mit Placebo behandelt. Ob die Anzahl der behandelten HAE-Attacken äquivalent zu behandelten Personen ist, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

³⁾ Attacken ohne mindestens 1 Post-Baseline-Bewertung innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Teilnehmende, die die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.

- ⁴⁾ Es liegen keine adäquaten Effektschätzer sowie p-Werte vor (da Verbundenheit der Daten und stratifizierte Randomisierung nicht berücksichtigt). Nähere Informationen zu den statistischen Auswertungen finden sich in Kapitel 2.4.
- ⁵⁾ Genaue Angaben zu den Zensierungen konnten nicht identifiziert werden.
- ⁶⁾ Im Studienverlauf mussten die geeigneten HAE-Attacken Kriterien zur Qualifikation erfüllen. Die genauen Kriterien für qualifizierende HAE-Attacken sind unklar. In die Auswertungen gingen nach SAP-Version 2 vom 01.12.2023 alle geeigneten HAE-Attacken ein.
- ⁷⁾ Der Baseline-Wert einer HAE-Attacke wurde definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor erstmaliger Einnahme einer Studienmedikation.
- ⁸⁾ In dieser Darstellung sind Erhebungen, die nach einer Einnahme einer konventionellen Bedarfsmedikation erhoben worden sind, ausgeschlossen. Es konnten keine konkreten Angaben zur Personenanzahl diesbezüglich identifiziert werden.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HAE: Hereditäres Angioödem; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko.

GA-NRS

Tabelle 17: Verbesserung der GA-NRS um 15 %; Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: unklar)

Studie KONFIDENT GA-NRS ¹⁾	Sebetalstat (300 mg) N = 110 ²⁾	Placebo N = 110 ²⁾	RR [95%-KI] p-Wert
Verbesserung der GA-NRS um 15 % (entspricht ≥ 2 Punkte)			
Innerhalb von 4 Stunden, n (%)	N = 54 ³⁾ 35 (64,8)	N = 51 ³⁾ 24 (47,1)	k. A. ⁴⁾
Zensierungsgründe ⁵⁾	k. A.	k. A.	-
Veränderung der GA-NRS im Vergleich zu Baseline			
GA-NRS zu Baseline ⁶⁾ , n (%)	N = 85	N = 83	k. A.
Gar keine Angst (0)	19 (21,8)	16 (19,0)	
Ein wenig Angst (1–3)	27 (31,0)	32 (38,1)	
Moderate Angst (4–6)	23 (26,4)	18 (21,4)	
Extreme Angst (7–10)	16 (18,4)	17 (20,2)	
GA-NRS 4 Stunden Post-Baseline, n (%)	N = 64 ⁷⁾	N = 58 ⁷⁾	k. A.
Gar keine Angst (0)	33 (37,9)	25 (29,8)	
Ein wenig Angst (1–3)	20 (23,0)	22 (26,2)	
Moderate Angst (4–6)	10 (11,5)	4 (4,8)	
Extreme Angst (7–10)	1 (1,1)	7 (8,3)	

¹⁾ Die Bewertung des Ausmaßes der Angst wurde auf einer numerischen Skala von 0 („gar keine Angst“) bis 10 („extreme Angst“) erfasst.

²⁾ FAS-Population; Definition siehe Kapitel 2.4. Es wurden insgesamt 87 HAE-Attacken mit Sebetalstat und 84 HAE-Attacken mit Placebo behandelt. Ob die Anzahl der behandelten HAE-Attacken äquivalent zu behandelten Personen ist, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

³⁾ Attacken, bei welchen der GA-NRS-Score zu Baseline unter dem Cut-off (≤ 2 Punkte) lag, wurden nicht mit in die Analyse aufgenommen. Attacken ohne mindestens 1 Post-Baseline-Bewertung innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Es konnten keine konkreten Angaben zur Personenanzahl diesbezüglich identifiziert werden. Teilnehmende, welche die Studie verlassen oder konventionelle Bedarfsmedikation erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.

⁴⁾ Es liegen keine adäquaten Effektschätzer sowie p-Werte vor (da Verbundenheit der Daten und stratifizierte Randomisierung nicht berücksichtigt). Nähere Informationen zu den statistischen Auswertungen finden sich in Kapitel 2.4.

⁵⁾ Genaue Angaben zu den Zensierungen konnten nicht identifiziert werden.

⁶⁾ Der Baseline-Wert einer HAE-Attacke ist definiert als die letzte nicht fehlende Messung vor erstmaliger Einnahme einer Studienmedikation.

⁷⁾ In dieser Darstellung sind Erhebungen, die nach einer Einnahme einer konventionellen Bedarfsmedikation erhoben worden sind, ausgeschlossen. Es konnten keine konkreten Angaben diesbezüglich identifiziert werden.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; GA-NRS: General Anxiety Numerical Rating Scale; HAE: Hereditäres Angioödem; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.

HAE-Symptome mittels visueller Analogskala

*Tabelle 18: Verbesserung der HAE-Symptome VAS um 15 %; Studie KONFIDENT, FAS
(Datenschnitt: unklar)*

Studie KONFIDENT HAE-Symptome VAS ¹⁾	Sebetalstat (300 mg) N = 110 ²⁾	Placebo N = 110 ²⁾	RR [95%-KI] p-Wert
Zensierungsgründe ³⁾	k. A.	k. A.	-
Verbesserung der abdominalen Schmerzen VAS um ≥ 15 %			
Baseline VAS-Score abdominale Schmerzen MW (SD) Median (min; max)	N = 85 24,2 (29,1) 7 (0; 92)	N = 84 27,1 (29,1) 24 (0; 96)	
Innerhalb von 4 Stunden n (%)	N = 77 ⁴⁾ 20 (26,0)	N = 72 ⁴⁾ 12 (16,7)	k. A. ⁵⁾
Verbesserung der Hautschmerzen VAS um ≥ 15 %			
Baseline der Hautschmerzen VAS MW (SD) Median (min; max)	N = 85 25,2 (24,6) 19 (0; 92)	N = 84 25,1 (25,44) 20 (0; 90)	
Innerhalb von 4 Stunden n (%)	N = 77 ⁴⁾ 17 (22,1)	N = 72 ⁴⁾ 11 (15,3)	k. A. ⁵⁾
Verbesserung der Hautschwellungen VAS um ≥ 15 %			
Baseline der Hautschwellung VAS MW (SD) Median (min; max)	N = 85 36,4 (28,9) 32 (0; 100)	N = 84 36,8 (29,7) 30 (0; 100)	
Innerhalb von 4 Stunden n (%)	N = 77 ⁴⁾ 24 (31,2)	N = 72 ⁴⁾ 17 (23,6)	k. A. ⁵⁾

¹⁾ Ein Wert von „0“ bedeutet keine Schmerzen/Symptome und ein Wert von „100“ bedeutet „sehr schwere“ Schmerzen/Symptome.

²⁾ FAS-Population; Definition siehe Kapitel 2.4. Es wurden insgesamt 87 qualifizierende HAE-Attacken mit Sebetalstat und 84 qualifizierende HAE-Attacken mit Placebo behandelt. Ob die Anzahl der behandelten HAE-Attacken äquivalent zu behandelten Personen ist, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

³⁾ Genaue Angaben zu den Zensierungen konnten nicht identifiziert werden.

⁴⁾ Attacken ohne mindestens 3 Post-Baseline-Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Teilnehmende, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Bedarfsmedikation vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.

⁵⁾ Es liegen keine adäquaten Effektschätzer sowie p-Werte vor (da Verbundenheit der Daten und stratifizierte Randomisierung nicht berücksichtigt). Nähere Informationen zu den statistischen Auswertungen finden sich in Kapitel 2.4.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; HAE: Hereditäres Angioödem; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala.

3.4 Lebensqualität

In der Studie KONFIDENT wurden keine Endpunkte der Kategorie „Lebensqualität“ erhoben.

3.5 Sicherheit

Die Sicherheit wurde für jede qualifizierende HAE-Attacke vom Zeitraum der ersten Einnahme einer Studienmedikation bis zum Studienende der Person nachbeobachtet. Die aufgetretenen UE wurden der jeweilig letzten HAE-Attacke in der Behandlungssequenz zugeordnet. Sollte ein UE zur finalen Visite noch nicht aufgelöst sein, wurde dieses bis zur Auflösung weiterbeobachtet. Für Auswertungen der Sicherheit wird die Sicherheitspopulation (siehe Kapitel 2.4) herangezogen.

Es sind keine UE mit einer Häufigkeit auf SOC- oder PT-Ebene von $\geq 10\%$ und keine schweren UE bei $\geq 5\%$ der Personen aufgetreten. SUE traten in keiner Systemorganklasse und keinem Preferred Term bei $\geq 5\%$ der Personen auf.

Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der verblindeten Behandlungsphase, Studie KONFIDENT

Studie KONFIDENT Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mindestens einem ...</i>	Sebetalstat N = 86 n (%)	Placebo N = 83 n (%)	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
UE (ergänzend dargestellt)	17 (19,8)	17 (20,5)	-
Schwere UE (ergänzend dargestellt)	1 (5,8)	0	k. A. ¹⁾
SUE	1 (5,8)	0	k. A. ¹⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	k. A. ¹⁾

¹⁾ Es liegen keine adäquaten Effektschätzer sowie p-Werte vor (da Verbundenheit der Daten und stratifizierte Randomisierung nicht berücksichtigt). Nähere Informationen zu den statistischen Auswertungen finden sich in Kapitel 2.4.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; - : nicht berechenbar.

Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingehen.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Design und Methodik der Studie

Studiendesign

Bei der Studie „KONFIDENT“ handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte Studie im 3x3-Cross-over-Design. Die Intervention in der fachinformationskonformen Dosierung von 300 mg sowie der Placeboarm werden als bewertungsrelevant erachtet. Das Placebo wurde als „double dummy“ ohne Wirkstoff als Tablette gegeben. Eine der Behandlungsgruppen ist außerhalb der zulassungskonformen Dosierung und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Zu Studienbeginn erfolgte eine stratifizierte Block-Randomisierung anhand des Vorliegens einer Langzeitprophylaxe für HAE-Attacken auf 6 Behandlungssequenzen (siehe Tabelle 10). Die Studie besteht aus 3 aufeinanderfolgenden Perioden, welche jeweils eine HAE-Attacke abdecken. Die durch den pU geschätzte Studiendauer pro Person waren 25 Wochen, in der die drei HAE-Attacken auftreten sollten. Die tatsächliche Beobachtungszeit in den Studienunterlagen konnte nicht identifiziert werden. Die einzelnen HAE-Attacken sollten endpunktübergreifend für 48 Stunden nachbeobachtet werden. In Anbetracht der Variabilität von HAE-Attacken erscheint dies als zu kurz.

Die Auswertung der Studienergebnisse ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen schwer nachvollziehbar. Es wurden zu Studienbeginn Kriterien angelegt, die HAE-Attacken erfüllen mussten, damit diese mit der Studienmedikation behandelt werden durften („geeignete“ HAE-Attacken). Die Kriterien für die Erhebung von geeigneten HAE-Attacken sind im Kapitel 2.2 beschrieben und waren augenscheinlich von den Studienteilnehmenden anzuwenden. Diese Kriterien zur Erhebung bzw. Eignung waren laut Studienprotokoll präspezifiziert. Begründungen für die herangezogenen Kriterien konnten nicht identifiziert werden.

Für die Auswertungen wurden „qualifizierende HAE-Attacken“ herangezogen. Es ist unklar, welche Kriterien zur Qualifizierung einer HAE-Attacke herangezogen worden sind und welche „geeigneten“ HAE-Attacken in die Auswertung als „qualifizierende“ HAE-Attacken eingingen. Durch die kurz vor Studienende angepassten Kriterien für qualifizierende HAE-Attacken werden Personen ohne ausreichende Erhebungen im Patiententagebuch nicht mehr von der Auswertung (durch fehlende Qualifizierung der aufgetretenen HAE-Attacke) ausgeschlossen, sondern zensiert. Im Modul 4 werden diese dann von den Auswertungen ausgeschlossen. Der Informationsgewinn durch diesen Auswertungsansatz ist unklar.

Milde und moderate laryngeale HAE-Attacken waren von dem Behandlungsalgorithmus zur Studienmedikation ausgenommen. Diese durften sofort nach der ersten Dosis, bei höherer Symptomlast und wenn die Symptome sich verschlimmerten, mit einer konventionellen Bedarfsmedikation behandelt werden. Erfolgte eine Behandlung mit der konventionellen Bedarfsmedikation, waren diese Personen ab diesem Zeitpunkt von der weiteren Erhebung ausgeschlossen. Schwere laryngeale Attacken wurden laut Studienprotokoll nicht als geeignete HAE-Attacken operationalisiert. Inwiefern diese im Studienverlauf auftraten und wie diese definiert waren, ist nicht bekannt. Unabhängig davon erfolgte die Auswertung nicht im 2x2-Design, sondern auf Attackenebene ohne Berücksichtigung der Verbundenheit der Daten. Nähere Informationen und Einschätzungen zu den statistischen Aspekten des Studiendesigns finden sich in Kapitel 2.4.

Es ergeben sich Widersprüche zu den vorliegenden Angaben zu Patienteneinschlüssen: Zum Zeitpunkt der Version 2 des Studienprotokolls (10.02.2022) waren 17 Personen in die Studie eingeschlossen. Die erste Visite eines Teilnehmenden (FVFP) ist jedoch erst zum 22.02.2022

angegeben. Es kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht nachvollzogen werden, wieso die FVFP zu diesem Zeitpunkt stattgefunden haben soll, wenn zu diesem Zeitpunkt bereits 17 Personen in die Studie eingeschlossen waren.

Die Studie wurde beendet, nachdem eine definierte Anzahl an HAE-Attacken gesammelt worden ist. Dabei ist unklar, ob es sich um geeignete oder qualifizierende HAE-Attacken gehandelt hat. Im SAP vom 01.12.2023 wurden die Kriterien für qualifizierende HAE-Attacken geändert, sodass mehr geeignete HAE-Attacken als qualifizierende HAE-Attacken in die Auswertung eingehen konnten. Die letzte Visite einer Studienperson erfolgte dann am 31.12.2023. Der Zeitpunkt des Datenschnitts konnte nicht identifiziert werden. Es liegt ein Studienbericht vom 3. Mai 2024 vor. Die Studie ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossen.

Studienpopulation

Für die Studie „KONFIDENT“ wurden insgesamt 158 Personen gescreent. Davon wurden 136 Personen in eine der 6 Behandlungssequenzen randomisiert. Für die Auswertung der Studie waren die Personen im FAS relevant, die während ihrer Studienteilnahme mindestens eine qualifizierende HAE-Attacke erlitten und mit einer Prüfmedikation behandelten. Dies traf auf 110 Personen zu. Insgesamt 68 (61,8 %) der Teilnehmenden hatten 3 qualifizierende HAE-Attacken, wobei 42 (38,2 %) nicht alle 3 Behandlungsperioden absolvierten. Der häufigste Grund für den Abbruch der Studie war eine Entscheidung des Sponsors ($n = 32$; 23,5 %). Nachdem die spezifizierte Anzahl an HAE-Attacken im Studienverlauf aufgetreten ist ($n = 264$), wurde die Studie auf Anweisung des Sponsors beendet. Obwohl es ein Kriterium für geeignete HAE-Attacken war, dass die ersten 4 Stunden nach erstmaliger Erhebung (Post-Baseline) wenn möglich dokumentiert werden sollten, lagen die Rückläufe zu 4 Stunden Post-Baseline knapp über 70 % in beiden Behandlungsgruppen.

Wie viele HAE-Attacken insgesamt aufgetreten bzw. erhoben worden sind und wie viele davon geeignet bzw. qualifizierend waren, kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht nachvollzogen werden.

Es liegen Baselinecharakteristika für das FAS sowie pro Behandlungssequenz vor. Das FAS beinhaltet Personen, die mindestens eine qualifizierende HAE-Attacke hatten. Insgesamt 91,8 % der Teilnehmenden im FAS hatten den Typ I und 8,2 % hatten den Typ II als Angioödemerkrankung. Die Zeit seit der HAE-Diagnose war im Median 12 Jahre (min: 0,2; max: 48,0). Im Median waren die Personen 39,5 Jahre alt, wobei 13 (11,8 %) Personen der Alterskategorie zwischen 13 bis 17 Jahren angehörten.

Ins FAS gingen mehr Frauen (60 %) als Männer (40 %) ein. Insgesamt 24 Personen (21,8 %) im FAS erhielten eine Prophylaxe, während 86 (78,2 %) der Teilnehmenden nur eine Bedarfsmedikation hatten.

Als Einschlusskriterium zur klinischen Studie wurden 2 dokumentierte HAE-Attacken innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung oder Screening operationalisiert. Die Anzahl der dokumentierten HAE-Attacken in einem Zeitraum vor Randomisierung konnte nicht identifiziert werden. Es konnte keine Darstellung aller im Studienverlauf aufgetretenen HAE-Attacken identifiziert werden. Insgesamt sind 264 HAE-Attacken (ob geeignet oder qualifizierend ist unklar) im Studienverlauf ins FAS eingegangen. Es sind insgesamt 87 qualifizierende HAE-Attacken im bewertungsrelevanten Interventionsarm von 300 mg und 84 im Placeboarm aufgetreten. Die häufigste primäre Lokalisation der Attacke war das Abdomen in beiden Behandlungsgruppen (Sebetalstat: 40,2 %; Placebo: 44 %).

Die Berichterstattung der Baselinecharakteristika erfolgte im FAS, welches die präspezifizierte Auswertungspopulation war. Allerdings wurde mit Protokollversion 4 das FAS in der Hinsicht geändert, dass nur noch eine qualifizierende HAE-Attacke aufgetreten sein musste, damit die Person ins FAS eingeht. Die Rationale hinter dieser Anpassung ist unklar. Eine Darstellung der Baselinecharakteristika auf Basis der Behandlungsgruppen konnte nicht identifiziert werden, sodass die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen auf dieser Auswertungsebene nicht bewertet werden kann.

Studienmedikation

Die Charakterisierung der Intervention ist in Tabelle 2 beschrieben. Es erhielten nicht alle randomisierten Personen die zulassungskonforme und bewertungsrelevante Studienmedikation von 300 mg. Diese erhielten 86 Personen. Bezogen auf alle randomisierten Personen erhielten 63,2 % die zulassungskonforme Dosierung. Bezogen auf das FAS erhielten 78,2 % die zulassungskonforme Dosierung. Insgesamt 71 von 110 (64,5 %) der Personen im FAS erhielten sowohl die zulassungskonforme Studienmedikation als auch ein Placebo.

Im Sebetalstat-Arm lag die mediane Zeit bei 35 Minuten (min: 0; max: 634) bis zur ersten Einnahme der Studienmedikation nach Symptombeginn. Im Placeboarm war die mediane Zeit bis zur ersten Einnahme nach Symptombeginn 51 Minuten (min: 0; max: 1325). Dabei dauerte es im Sebetalstat-Arm bei 33 (37,9 %) Personen länger als 60 Minuten und im Placeboarm bei 40 (47,9 %) Personen länger als 60 Minuten bis zur ersten Einnahme einer Studienmedikation.

Für Teilnehmende war es möglich, nach eigenem Ermessen nach einer Wartezeit von mindestens 3 Stunden eine zweite Dosis einzunehmen, sollten die Symptome nach Einschätzung der Teilnehmenden schwer genug sein.

Im Sebetalstat-Arm wurde die HAE-Attacke zu 61,6 % mit einer Dosis behandelt. 33 (38,4 %) der Personen nahmen eine zweite Dosis. Die Zeit zwischen erster Dosis und zweiter Dosis war im Median 3,9 Stunden (min: 2,8; max: 42,1). Laut Studienunterlagen brach keine Person die Studie wegen eines UE ab.

Es konnte keine Beobachtungszeit identifiziert werden.

Bewertung der Validität und Aussagekraft der Studie und des Verzerrungspotentials

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird aufgrund mehrerer Aspekte als hoch bewertet. Es ist unklar, ob die Verblindung im Verlauf einer HAE-Attacke durch fehlende Wirksamkeit aufgehoben sein könnte, da jede teilnehmende Person durch ihre konventionelle Bedarfsmedikation Kenntnis davon haben müsste, wie schnell eine Wirkung des Medikaments eintreten könne. Die Behandlung der Attacke sollte schnellstmöglich nach ihrem Auftreten begonnen werden. Es ist unklar, weshalb die Zeit bis zur ersten Einnahme einer Studienmedikation in der Placebogruppe länger dauerte (im Median 35 Minuten im Interventionsarm und 51 Minuten in der Placebogruppe). Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Auswertungsstrategie von Personen, die alle 3 Behandlungsphasen absolviert haben, zu einer Auswertung auf HAE-Attackenebene im Studienverlauf geändert worden ist. Auch der EPAR merkt die unklare Verlässlichkeit der Studienauswertung an. Es wurden zwar Kriterien zur Eignung von HAE-Attacken präspezifiziert, doch zu deren Umsetzung konnten keine Angaben identifiziert werden. Es kann nicht nachvollzogen werden, inwiefern die Kriterien eingehalten worden sind und wer die Entscheidung zur Qualifizierung einer HAE-Attacke getroffen hat.

Die Begleitmedikation kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht bewertet werden, da diese nicht für die behandelten HAE-Attacken aufbereitet worden ist. Die HAE-Attacken

sollten endpunktübergreifend für 48 Stunden nachbeobachtet werden. In Anbetracht der Variabilität von HAE-Attacken erscheint dies als zu kurz. Weiterhin nehmen die vorgelegten Auswertungen eine Reversibilität der Erkrankung an ohne Berücksichtigung eines möglichen Wiederauftretens oder einer möglichen Verschlimmerung nach initialer Verbesserung. Diese Annahme muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Ein Cross-over-Design setzt eine Auswertungsstrategie voraus, die die Verbundenheit der Daten berücksichtigt. Diese wurde vom pU nicht berücksichtigt. Ein Cross-over-Design liefert nur aussagekräftige Ergebnisse, wenn Carry-over-Effekte vernachlässigbar sind und Periodeneffekte in den statistischen Auswertungen angemessen berücksichtigt wurden. Der Carry-over-Effekt beschreibt, ob Behandlungseffekte der 1. Behandlungsperiode in der 2. Behandlungsperiode fortbestehen. Periodeneffekte beschreiben allgemeine Unterschiede zwischen den Behandlungsperioden. Angaben des pU, inwieweit beide Voraussetzungen erfüllt sind, konnten jedoch nicht in den Studienunterlagen identifiziert werden. Laut EPAR deutet die Halbwertszeit des Medikaments sowie die Zeit zwischen 2 Attacken auf keine Carry-over-Effekte hin. Zu möglichen Periodeneffekten findet sich im Studienbericht eine Sensitivitätsanalyse, die das 2x2-Cross-over-Design und die Verbundenheit der Daten berücksichtigt, allerdings unter der Annahme, dass keine Periodeneffekte vorliegen. Ansonsten konnten keine weiteren Angaben identifiziert werden.

In der Gesamtschau bestehen erhebliche Zweifel an der Validität und Aussagekraft der vorgelegten Ergebnisse. Auf Basis der Studienunterlagen kann nicht nachvollzogen werden, welche Personen und welche HAE-Attacken schlussendlich in die Auswertungen eingegangen sind. Es konnten keine Begründungen für die Änderungen an der Studiendurchführung und den Studienauswertungen identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird aufgrund fehlender geeigneter Effektschätzer nicht beurteilt.

4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

Laut Fachinformation wird Sebetalstat angewendet zur symptomatischen Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Grundlage für die Zulassung ist die Studie „KONFIDENT.“ Bei dieser handelt es sich um einen dreiarmigen RCT, welcher eine nicht zulassungskonforme Behandlungsgruppe beinhaltet. Die Behandlungsgruppe mit einer Dosierung von 600 mg ist für die Nutzenbewertung nicht bewertungsrelevant. Die Behandlung mit der bewertungsrelevanten Behandlungsgruppe erfolgte gemäß Fachinformation. Die bedarfsabhängige Gabe einer zweiten Dosis 3 Stunden nach der erstmaligen Einnahme stimmt ebenfalls mit dem Vorgehen in der Fachinformation überein.

Schwere und sehr schwere laryngeale HAE-Attacken waren von der Studie ausgeschlossen, scheinen aber nicht von der Zulassung ausgenommen zu sein. Jugendliche zwischen 12 bis 17 Jahren (11,8 %) sowie ältere Menschen (laut EPAR nur 5 Personen > 65 Jahre) waren in der Studienpopulation unterrepräsentiert. Laut EPAR können ältere Menschen mit HAE häufiger ein anderes Ansprechen zur symptomatischen Behandlung aufgrund von verschiedenen Faktoren (Metabolismus, Komorbiditäten, Begleitmedikationen) aufweisen. Der EPAR schlussfolgert, dass eine biologische Plausibilität für ein unterschiedliches Ansprechen jedoch nicht vorliegt.

Mit der Einschränkung Ausschluss von schweren laryngealen Attacken stimmen die Studienpopulation der Zulassungsstudie und der Zulassungspopulation überein.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, ob der Versorgungskontext durch die Gabe von Placebo im Kontrollarm übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext ist. Im Anwendungsgebiet sind Arzneimittel für eine akute Behandlung zugelassen. Eine konventionelle Bedarfsmedikation konnte in beiden Behandlungsgruppen gegeben werden, führte jedoch zu einer Zensierung zu diesem Zeitpunkt. An der Studie waren 66 Studienzentren aus Europa, Nordamerika, Ozeanien, Israel, Japan und Puerto Rico beteiligt. Über 80 % der Teilnehmenden waren kaukasischer Abstammung und 4 der Studienzentren lagen in Deutschland. Es liegen keine Angaben zu regionsspezifischen Einschlüssen vor: wesentliche Abweichungen vom deutschen Versorgungskontext sind nicht erkennbar, können jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Die Art der Folgetherapien (definiert als konventionelle Bedarfsmedikation) zur Behandlung der HAE-Attacken wurde nicht berichtet, sodass die Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext nicht bewertet werden kann.

4.3 Zusammenfassende Beurteilung zum Verzerrungspotential und zur Ergebnissicherheit

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Die Auswertung erfolgte nicht im 2x2-Design, sondern auf Attackenebene ohne Berücksichtigung der Verbundenheit der Daten. Dies wird als nicht sachgerecht bewertet. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird aufgrund fehlender geeigneter Effektschätzer nicht beurteilt.

Für die Studie „KONFIDENT“ wurde die Eignung von aufgetretenen HAE-Attacken geprüft. Weiterhin mussten die „geeigneten“ HAE-Attacken Kriterien erfüllen, damit diese als „qualifizierende“ HAE-Attacken gelten konnten.

Die Einschätzung, ob eine geeignete HAE-Attacke als qualifizierend eingeschätzt worden ist, erfolgte auf Basis der vorliegenden Kriterien augenscheinlich im Nachgang der HAE-Attacke. Wer diese Einschätzung zu welchem Zeitpunkt getroffen hat, konnte nicht identifiziert werden. In einer SAP-Version 2 kurz vor Studienende wurden die Kriterien zur Qualifizierung einer HAE-Attacke insofern angepasst, dass mehr HAE-Attacken als qualifizierend eingeschätzt werden konnten.

Die Übertragbarkeit von zweifach selektierten HAE-Attacken (geeignet und qualifizierend) auf HAE-Attacken insgesamt ist unklar. Weiterhin ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf laryngeale HAE-Attacken unklar, da in der Studie ein abweichender Behandlungsalgorithmus für milde und moderate Attacken operationalisiert worden ist. Weiterhin waren schwere und sehr schwere laryngeale HAE-Attacken nicht als qualifizierende HAE-Attacken operationalisiert, und wurden somit nicht in die Auswertung einbezogen. Weiterhin als einschränkend wird die kurze Nachbeobachtungsdauer von 48 Stunden sowie die Möglichkeit eines Wiederauftretens der Attacke gesehen.

In der Gesamtschau liegt eine erheblich eingeschränkte Ergebnissicherheit vor.

4.4 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst. In der Studie „KONFIDENT“ traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf. Es ist jedoch zu beachten, dass das vorliegende Studiendesign der Cross-over-Studie zur Erhebung von Todesfällen im Studienverlauf nicht

geeignet ist. Der Endpunkt ist irreversibel und kann daher im Cross-over-Design nicht sinnvoll untersucht werden.

4.5 Morbidität

In der Endpunkt категорie Morbidität werden die patientenrelevanten Endpunkte PGI-C, PGI-S, GA-NRS und HAE-Symptome-VAS für abdominale Schmerzen, Hautschmerzen und Hautschwellungen dargestellt. Aufgrund unklarer Validität wird die Composite VAS nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Auswertungen zur Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation sowie die Verwendung von konventionellen Therapien werden nicht als patientenrelevant eingestuft und nicht dargestellt. Die detaillierte Bewertung von Endpunkten ist in Kapitel 2.3 dargestellt.

Für die Wirksamkeitsendpunkte legt der pU Auswertungen für Personen, die mindestens eine qualifizierende HAE-Attacke behandelt haben, vor. In der Studiendurchführung wurde zwischen geeigneten und qualifizierenden HAE-Attacken unterschieden. Eine Beschreibung dessen findet sich für geeignete HAE-Attacken in Kapitel 2.2 (Erhebung von HAE-Attacken) und für qualifizierende HAE-Attacken in Kapitel 2.4 (qualifizierende HAE-Attacken). In den vorliegenden Analysen wird das Cross-over-Design der Studie in den bewertungsrelevanten Responderauswertungen nicht berücksichtigt. Im Sebetalstat-Arm sind 87 qualifizierende HAE-Attacken aufgetreten und im Placeboarm sind 84 qualifizierende HAE-Attacken aufgetreten. Wie viele Personen in die vorgelegten Auswertungen eingehen, ist auf Basis der vorgelegten Auswertungen unklar.

Nähere Informationen zur Auswahl von Auswertungen und Einschätzungen zu den verwendeten statistischen Methoden finden sich in Kapitel 2.4. Auf Studienebene liegt ein hohes Verzerrungspotential vor. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene kann aufgrund fehlender geeigneter Effektschätzer nicht vorgenommen werden.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt unter der Annahme der Reversibilität der HAE-Attacke. Dies bedeutet, dass eine Verringerung der Attackenschwere innerhalb von 4 Stunden als eine Verbesserung gilt und sich im Folgenden nicht mehr wieder verschlechtert oder wiederauftritt.

PGI-C und PGI-S

Für den primären Endpunkt PGI-C wurde ein Beginn der bestätigten Symptomverbesserung um mindestens „ein wenig besser“ zu 2 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten als Relevanzschwelle definiert. Diese erreichten im Sebetalstat-Arm 58 von 78 qualifizierenden HAE-Attacken (74,4 %) innerhalb von 4 Stunden. Im Placeboarm erreichten 33 von 73 (45,2 %) der qualifizierenden HAE-Attacken die definierte Verbesserung innerhalb von 4 Stunden. Zu diesem Zeitpunkt liegen vergleichbare Rückläufe vor.

Eine Verbesserung im PGI-S wurde definiert als eine Verringerung der Attackenschwere um mindestens einen Punkt. Im Sebetalstat-Arm erreichten 31 von 79 qualifizierenden HAE-Attacken (39,2 %) diese innerhalb von 4 Stunden. Im Placeboarm erreichten dies 16 von 74 qualifizierenden HAE-Attacken (21,6 %). Eine Auflösung der Attacke erreichten im Sebetalstat-Arm 11 von 86 qualifizierenden HAE-Attacken (12,6 %) und im Placeboarm 5 von 84 qualifizierenden HAE-Attacken (6,0 %) innerhalb von 4 Stunden.

Durch die Operationalisierung von mindestens „ein wenig besser“ können HAE-Attacken, die im PGI-C ein Ansprechen erzielt haben, gleichzeitig im PGI-S noch keine Verringerung der

Attackenschwere erreicht haben (Verringerung um mindestens einen Punkt auf 5-Punkte-Skala mit „keine“, „mild“, „moderat“, „schwer“, „sehr schwer“).

Weiterhin erfassen der PGI-C und PGI-S ähnliche Konstrukte, sodass in Teilen eine Doppelerfassung nicht ausgeschlossen werden kann.

GA-NRS

In der GA-NRS wurde eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte entsprechend der 15%-Relevanzschwelle operationalisiert. Berücksichtigt wurden HAE-Attacken, die über dem Cut-off-Wert lagen. Im Sebetalstat-Arm erreichten von 54 HAE-Attacken 35 (64,8 %) eine Verbesserung um mindestens 15 %. Im Placeboarm erreichten dies 24 von 51 HAE-Attacken (47,1 %).

HAE-Symptome mittels visueller Analogskala

Die Baselinewerte zwischen den Behandlungsgruppen sind vergleichbar und weisen keine relevanten Unterschiede auf. Es zeigen sich jedoch variable Baselinewerte auf den VAS. Dabei liegt eine Spannweite von 0 bis 90 auf allen Skalen vor, wobei unklar ist, bei wie vielen HAE-Attacken keine Symptome zu Baseline vorlagen.

In der VAS zu den abdominalen Schmerzen zeigte sich bei 20 von 77 HAE-Attacken (26,0 %) in der Behandlungsgruppe und im Placeboarm bei 12 von 72 HAE-Attacken (16,7 %) eine Verbesserung um 15 % innerhalb von 4 Stunden nach Baseline. In der VAS zur Verbesserung der Hautschmerzen war dies bei 17 von 77 HAE-Attacken (22,1 %) im Sebetalstat-Arm und im Placeboarm bei 11 von 72 (15,3 %) der Fall. Bei den Hautschwellungen erreichten 24 von 77 HAE-Attacken (31,2 %) und im Placeboarm 17 von 72 (23,6 %) eine Verbesserung um 15 % innerhalb von 4 Stunden nach Baseline.

Eine Interpretation und Bewertung der Morbidität ist aufgrund der fehlenden geeigneten Effektschätzer nicht möglich. Der Effekt von Sebetalstat auf die Morbidität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.6 Lebensqualität

Es liegen keine Endpunkte zur Lebensqualität vor.

4.7 Sicherheit

In der Studie KONFIDENT wurden UE ab erster Gabe der Prüfintervention bei einer aufgetretenen HAE-Attacke bis zur letzten Studienvisite bzw. bis zum Ende der Behandlung aufgezeichnet. Eine mediane Behandlungsdauer und Angaben zur Studiendauer konnten nicht identifiziert werden. Es absolvierten 68 Personen alle 3 Behandlungsperioden von insgesamt 136 randomisierten Personen. Insgesamt 86 Personen erhielten die Prüfmedikation und 83 erhielten das Placebo.

Bei 17 HAE-Attacken (19,8 %) im Sebetalstat-Arm und 17 HAE-Attacken im Placeboarm trat mindestens ein UE auf. Bei insgesamt einer Person im Sebetalstat-Arm trat ein schweres UE sowie ein SUE auf. Keine Person brach die Studie aufgrund eines UE ab.

Zur Klassifizierung der schweren UE wurde keine Klassifizierung nach CTCAE vorgenommen, sondern nach der „Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials“, welche nach Grad 1 (mild) bis Grad 4 (potentiell

lebensgefährdend) klassifiziert. Die Methodik zur Einordnung der UE als „schwere UE“ ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

Es wurden Auswertungsfenster spezifiziert, in denen die Erhebung der UE durchgeführt werden sollte. Inwiefern UE außerhalb von diesen Auswertungsfenstern erhoben worden sind, kann insbesondere für UE nicht abschließend bewertet werden. Eine Nachbeobachtungszeit von UE für 48 Stunden erscheint recht kurz.

Der EPAR führt zur Sicherheit aus, dass während der gesamten Studiendauer pro teilnehmender Person insgesamt ein Tag Exposition mit der Studienmedikation besteht (aufgrund der Verabreichung bei akuten HAE-Attacken) und dies nicht ausreichend sei für den Vergleich von kontrollierten Daten für eine Sicherheitsauswertung. Es hätte eine längere Nachbeobachtungsdauer sowie eine höhere Anzahl an HAE-Attacken, die mit der fachinformationskonformen Intervention behandelt worden sind, bedurft.

Eine Interpretation und Bewertung der Sicherheit ist aufgrund der fehlenden geeigneten Effektschätzer nicht möglich. Die Sicherheit von Sebetalstat kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Sebetalstat ist zugelassen für die symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Die Nutzenbewertung von Sebetalstat basiert auf der zulassungsbegründenden Studie KONFIDENT. Die Studie KONFIDENT war eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte Studie im 3x3-Cross-over-Design. Die Auswertung der Studie erfolgte auf HAE-Attackenebene, wobei in die Studie nur geeignete HAE-Attacken eingingen. Für die Auswertung der Studie waren „qualifizierende“ HAE-Attacken relevant.

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

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie KONFIDENT

Studie KONFIDENT Darstellung der Ergebnisse	FAS¹⁾ N = 110				Sebetalstat vs. Placebo	Effekt	
	Sebetalstat N = 87	Placebo N = 84					
Mortalität							
	<i>N²⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N²⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Effektschätzer</i>		
Todesfälle	86	0	83	0	-	↔	
Morbidität							
PGI-C: Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken³⁾ mit bestätigter Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ zu 2 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten							
	<i>N⁴⁾</i>	<i>n (%)</i>	<i>N⁴⁾</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>		
HAE-Attacken ³⁾ mit Ereignis innerhalb von 4 Stunden	78	58 (74,4)	73	33 (45,2)	k. A.	n. b.	
PGI-S: Verringerung der Attackenschwere der qualifizierenden HAE-Attacken³⁾ von mindestens einem Punkt oder mehr							
	<i>N⁵⁾</i>	<i>n (%)</i>	<i>N⁵⁾</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>		
HAE-Attacken ³⁾ mit Ereignis innerhalb von 4 Stunden	79	31 (39,2)	74	16 (21,6)	k. A.	n. b.	

Studie KONFIDENT Darstellung der Ergebnisse	FAS¹⁾ N = 110				Sebetralstat vs. Placebo	Effekt	
	Sebetralstat N = 87	Placebo N = 84					
GA-NRS: Verbesserung der GA-NRS um 15 % im Vergleich zu Baseline							
	<i>N⁶⁾</i>	<i>n (%)</i>	<i>N⁶⁾</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>		
HAE-Attacken ³⁾ mit Ereignis innerhalb von 4 Stunden	54	35 (64,8)	51	24 (47,1)	k. A.	n. b.	
HAE-Symptome mittels visueller Analogskala							
Verbesserung der abdominalen Schmerzen VAS um ≥ 15 %							
	<i>N⁷⁾</i>	<i>n (%)</i>	<i>N⁷⁾</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>		
HAE-Attacken ³⁾ mit Ereignis innerhalb von 4 Stunden	77	20 (26,0)	72	12 (16,7)	k. A.	n. b.	
Verbesserung der Hautschmerzen VAS um ≥ 15 %							
	<i>N⁷⁾</i>	<i>n (%)</i>	<i>N⁷⁾</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>		
HAE-Attacken ³⁾ mit Ereignis innerhalb von 4 Stunden	77	17 (22,1)	72	11 (15,3)	k. A.	n. b.	
Verbesserung der Hautschwellungen VAS um ≥ 15 %							
	<i>N⁷⁾</i>	<i>n (%)</i>	<i>N⁷⁾</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>		
HAE-Attacken ³⁾ mit Ereignis innerhalb von 4 Stunden	77	24 (31,2)	72	17 (23,6)	k. A.	n. b.	
Sicherheit⁸⁾							
Unerwünschte Ereignisse	<i>N⁹⁾</i>	<i>n (%)</i>	<i>N⁹⁾</i>	<i>n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>		
SUE	86	1 (5,8)	83	0	k. A.	n. b.	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	86	0	83	0	k. A.	↔	

¹⁾ FAS-Population; Definition siehe Kapitel 2.4. Es wurden insgesamt 87 HAE-Attacken mit Sebetralstat und 84 HAE-Attacken mit Placebo behandelt. Ob die Anzahl der behandelten HAE-Attacken äquivalent zu behandelten Personen ist, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

²⁾ Sicherheitspopulation

³⁾ In die Studie KONFIDENT gingen „geeignete“ HAE-Attacken ein. Für die Auswertung waren „qualifizierende HAE-Attacken“ relevant. Wie genau geeignete und qualifizierende HAE-Attacken in der Studie KONFIDENT operationalisiert und ausgewertet worden sind, ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.

⁴⁾ Attacken ohne mindestens 2 Post-Baseline-Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Teilnehmende, die die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.

- ⁵⁾ Attacken ohne mindestens 1 Post-Baseline-Bewertung innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Teilnehmende, die die Studie abgebrochen oder konventionelle Akuttherapien vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.
- ⁶⁾ Attacken, bei welchen der GA-NRS-Score zu Baseline unter dem Cut-off (≤ 2 Punkte) lag, wurden nicht mit in die Analyse aufgenommen. Attacken ohne mindestens 1 Post-Baseline-Bewertung innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Es konnten keine konkreten Angaben zur Personenanzahl diesbezüglich identifiziert werden. Teilnehmende, welche die Studie verlassen oder konventionelle Bedarfsmedikation erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.
- ⁷⁾ Attacken ohne mindestens 3 Post-Baseline-Bewertungen innerhalb des analysierten Zeitraums wurden von der Analyse ausgeschlossen. Teilnehmende, welche die Studie abgebrochen oder konventionelle Bedarfsmedikation vor dem Event erhalten haben, gelten als Non-Responder für diesen Zeitraum.
- ⁸⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt.
- ⁹⁾ Sicherheitspopulation

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; GA-NRS: General Anxiety Numerical Rating Scale; HAE: Hereditäres Angioödem; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bewertbar; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Referenzen

1. **European Medicines Agency (EMA).** Ekterly (sebetalstat): European public assessment report EMEA/H/C/006211/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 24.07.2025. [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ekterly-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. **Jones B, Kenward MG.** Design and analysis of cross-over trials. 3rd ed. New York: Chapman and Hall; 2014.
3. **KalVista Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Sebetalstat (Ekterly), Akutbehandlung von Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 12.09.2025.
4. **KalVista Pharmaceuticals.** Ekterly 300 mg Filmtabletten [online]. 09.2025. Frankfurt/Main. [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. **KalVista Pharmaceuticals.** 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); clinical trial report, KV900-301 [unveröffentlicht]. 03.05.2024.

Anhang

Es werden die Rücklaufquoten des PGI-S dargestellt. Die Rücklaufquoten des PGI-C, GA-NRS und HAE-Attacken-VAS verlaufen nahezu identisch.

Tabelle 21: Übersicht der Rücklaufquoten in der Studie KONFIDENT

Studie KONFIDENT PGI-S	FAS N = 110	
	Sebetalstat N = 87 n (%)	Placebo N = 84 n (%)
Rücklauf zum Zeitpunkt		
Vor Gabe Intervention	85 (97,70)	83 (98,81)
0,5 Stunde nach Baseline	77 (88,51)	68 (80,95)
1 Stunde nach Baseline	73 (83,91)	65 (77,38)
1,5 Stunden nach Baseline	73 (83,91)	69 (82,14)
2 Stunden nach Baseline	69 (79,31)	62 (73,81)
2,5 Stunden nach Baseline	68 (78,16)	64 (76,19)
3 Stunden nach Baseline	66 (75,86)	65 (77,38)
3,5 Stunden nach Baseline	64 (73,56)	61 (72,62)
4 Stunden nach Baseline	64 (73,56)	58 (69,05)
5 Stunden nach Baseline	59 (67,82)	56 (66,67)
6 Stunden nach Baseline	53 (60,92)	45 (53,57)
7 Stunden nach Baseline	47 (54,02)	41 (48,81)
8 Stunden nach Baseline	41 (47,13)	34 (40,48)
9 Stunden nach Baseline	41 (47,13)	29 (34,52)
10 Stunden nach Baseline	38 (43,68)	27 (32,14)
11 Stunden nach Baseline	37 (42,53)	24 (28,57)
12 Stunden nach Baseline	31 (35,63)	22 (26,19)
14 Stunden nach Baseline	36 (41,38)	30 (35,71)
16 Stunden nach Baseline	34 (39,08)	28 (33,33)
18 Stunden nach Baseline	30 (34,48)	28 (33,3)
20 Stunden nach Baseline	36 (41,38)	32 (38,10)
22 Stunden nach Baseline	46 (52,87)	33 (39,29)
24 Stunden nach Baseline	43 (49,43)	35 (41,67)
36 Stunden nach Baseline	46 (52,87)	36 (42,86)
48 Stunden nach Baseline	36 (41,38)	32 (38,10)

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; PGI-S: Patient Global Impression of Severity