

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

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

Wirkstoff: Sebetralstat

Dossierbewertung vom 15. Januar 2026

Datum des Amendments: 13. März 2026

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Fragestellung	5
3 Liste der verwendeten Quellen	6
3.1 Tabellarische Übersicht der nachgereichten Daten des pU	6
4 Methodische Aspekte	8
5 Ergebnisse	10
5.1 Charakterisierung der Studienpopulation	10
5.2 Mortalität	10
5.3 Morbidität	10
5.4 Lebensqualität	13
5.5 Sicherheit	13
6 Zusammenfassung	14
Referenzen	16
Anhang	17

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten	6
Tabelle 2: Verzerrungspotential der Endpunkte in der Studie KONFIDENT im 2x2-Cross-over-Design	9
Tabelle 3: Anzahl der Personen im 2x2-Cross-over-Design mit einer Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C; Studie KONFIDENT; FAS (Datenschnitt: 31.01.2024)	10
Tabelle 4: Anzahl der Personen im 2x2-Cross-over-Design mit einer ersten Verringerung der Attackenschwere um mindestens einen Punkt im PGI-S, Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: 31.01.2024)	11
Tabelle 5: Anzahl der Personen im 2x2-Cross-over-Design mit einer Verbesserung um 15 % auf der HAE-Symptome-VAS, Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: 31.01.2024) ...	12
Tabelle 6: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie KONFIDENT	14
Tabelle 7: Anzahl der Personen im 2x2-Cross-over-Design mit einer Verbesserung um 15 % der GA-NRS, Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: 31.01.2024)	17
Tabelle 8: Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken mit einer Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C; Studie KONFIDENT; FAS (Datenschnitt: 31.01.2024)	18
Tabelle 9: Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken mit einer ersten Verringerung der Attackenschwere um mindestens einen Punkt im PGI-S, Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: 31.01.2024)	19
Tabelle 10: Verbesserung der GA-NRS auf HAE-Attackenebene um 15 %; Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: 31.01.2024)	20
Tabelle 11: Verbesserung der HAE-Symptome VAS um 15 % auf HAE-Attackenebene; Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: 31.01.2024)	21
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der klinischen Studie KONFIDENT auf Sequenzebene	22

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
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
MW	Mittelwert
N	Anzahl
n. b.	nicht bewertbar
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

1 Hintergrund

Sebetralstat 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.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen: Symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 15.10.2025 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Phase-III-Studie KONFIDENT für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte Studie im dreifach Cross-over-Design.

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 23.02.2026 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reichte der pU Auswertungen ein, die das 2x2-Cross-over-Design und die Verbundenheit der Daten berücksichtigen. Weiterhin wurden Auswertungen eingereicht, die auf HAE-Attackenebene die Verbundenheit der Daten berücksichtigen.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse zu den nachgereichten Auswertungen.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 05. Februar 2026 durch den pU im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Unterlagen nachbewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Sebetralstat wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 05.02.2026 [5, 6]
- Studienbericht [4]
- Herstellerdossier [3]
- Nutzenbewertung vom 15.01.2026 [2]
- EPAR [1]

3.1 Tabellarische Übersicht der nachgereichten Daten des pU

Tabelle 1: Übersicht der nachgereichten und bereits in der bisherigen Nutzenbewertung berücksichtigten Daten

Endpunktkategorie Endpunkt	Nachgereichte Daten aus dem Stellungnahmeverfahren vom 05. Februar 2026	Daten in der bisherigen Nutzenbewertung vom 15. Januar 2026
Mortalität	Keine Daten nachgereicht	Es liegen keine geeigneten Daten vor, da in einem Cross-over-Design die Endpunktkategorie „Mortalität“ nicht sinnvoll erhoben und ausgewertet werden kann.
Morbidität	<p>Responderauswertungen auf <u>Attackenebene unter Berücksichtigung der Verbundenheit</u> der Daten mittels logistischer Regression zu folgenden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • PGI-C • PGI-S • GA-NRS • VAS (Hautschmerzen, - Schwellung; abdominale Schmerzen) <p>Responderauswertungen unter Berücksichtigung der durchgeführten <u>Cross-over-Studie als 2x2-Design unter Berücksichtigung der Verbundenheit der Daten</u> zu folgenden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • PGI-C • PGI-S • GA-NRS • VAS (Hautschmerzen, - Schwellung; abdominale Schmerzen) <p>Es liegen geeignete Effektschätzer für beide Auswertungspopulationen vor.</p>	<p>Auswertung auf <u>Attackenebene ohne Berücksichtigung der Verbundenheit</u> der Daten zu folgenden Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"> • PGI-C • PGI-S • GA-NRS • VAS (Hautschmerzen, - Schwellung; abdominale Schmerzen) <p>Keine geeigneten Effektschätzer.</p>

Endpunktkategorie Endpunkt	Nachgereichte Daten aus dem Stellungnahmeverfahren vom 05. Februar 2026	Daten in der bisherigen Nutzenbewertung vom 15. Januar 2026
Sicherheit	Keine Daten nachgereicht.	Auswertung auf <u>Attackenebene ohne Berücksichtigung der Verbundenheit der Daten</u> . Es liegen keine geeigneten Effektschätzer vor.
Sonstiges	Anzahl Patientinnen und Patienten mit konventioneller Medikation zum Zeitpunkt 2 Stunden, 4 Stunden und 6 Stunden nach Baseline Zeit zwischen 1. und 2. sowie 2. und 3. HAE-Attacke	Anzahl Patientinnen und Patienten mit konventioneller Medikation zum Zeitpunkt 4 Stunden, 12 Stunden und 24 Stunden nach Baseline Verweis auf EPAR hinsichtlich Halbwertszeit und Carry-over-Effektes

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; 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.

4 Methodische Aspekte

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme legt der pU Auswertungen auf HAE-Attackenebene sowie auf Personenebene (2x2-Cross-over-Design) vor, die die Verbundenheit der Daten adäquat berücksichtigen. Im Anschluss an die mündliche Anhörung reichte der pU Ereigniszeitanalysen in der nicht als bewertungsrelevant erachteten Population nach. Diese werden für das Amendment nicht berücksichtigt. Es konnten weder Patientencharakteristika auf HAE-Attackenebene noch für die Auswertung auf Personenebene identifiziert werden. Die Abbildung der Patientencharakteristika bezieht sich auf das FAS, welches auch Patientinnen und Patienten, die ausschließlich mit der nicht-zulassungskonformen Dosierung behandelt worden sind, umfasst. Im Anhang werden Patientencharakteristika im FAS auf Sequenzebene dargestellt (Tabelle 12).

Es bestehen weiterhin Unsicherheiten hinsichtlich der insgesamt aufgetretenen (und nicht berücksichtigten) HAE-Attacken, zur Beobachtungszeit (Studiendauer insgesamt sowie in Auswertungen) sowie zu den Zensierungsgründen bei den Responderanalysen. Über mögliche Periodeneffekte liegen weiterhin keine Informationen vor. Über verabreichte Begleitmedikationen sowie Folgetherapien konnten im Stellungnahmeverfahren keine weiteren Informationen zu den bereits vorgelegten Auswertungen identifiziert werden.

Inwiefern die gesehenen Ergebnisse des 2x2-Cross-over-Designs auf die Studienpopulation sowie Personen mit HAE-Attacken übertragbar sind, kann aufgrund der benannten Limitationen nicht abschließend beurteilt werden.

Die Auswertung auf 2x2- bzw. auf Personenebene berücksichtigt das Cross-over-Design und die Verbundenheit der Daten adäquat. Weiterhin liegen exakte p-Werte mittels McNemar-Tests zu den Auswertungen im Cross-over-Design vor. Diese wurden unter der Annahme berechnet, dass keine Periodeneffekte in der Studie vorliegen.

Auf Basis der vorliegenden Informationen wird die Auswertung auf 2x2- bzw. Personenebene in der Gesamtschau als inhaltlich und statistisch valider als die Auswertung auf HAE-Attackenebene bewertet, auch wenn umfangreiche Unklarheiten verbleiben. Im Amendment wird daher die gepaarte Auswertung auf Personenebene dargestellt und zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Auswertung auf HAE-Attackenebene wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird weiterhin als hoch eingeschätzt, da im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu wesentlichen Kritikpunkten (Begleitmedikation, Folgetherapien, Periodeneffekte, nicht-geeignete HAE-Attacken, geänderte Auswertungsstrategien, Verblindung) keine Informationen nachgereicht worden sind.

Die neuen vorgelegten Auswertungen auf Personenebene, die das 2x2-Cross-over-Design berücksichtigen, werden als relevant bewertet und die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene wird auf Basis der neuen vorgelegten Auswertungen durchgeführt.

In der Gesamtschau bleibt die Einschätzung aus der Nutzenbewertung bestehen und es liegt eine erheblich eingeschränkte Ergebnissicherheit vor.

Tabelle 2: Verzerrungspotential der Endpunkte in der Studie KONFIDENT im 2x2-Cross-over-Design

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Todesfälle ¹⁾	-	-	-	-	-
PGI-C	Unklar ²⁾	Unklar ³⁾	Nein	Unklar ⁴⁾⁵⁾⁶⁾	Hoch
PGI-S	Unklar ²⁾	Unklar ³⁾	Nein	Unklar ⁴⁾⁵⁾⁶⁾	Hoch
GA-NRS ⁷⁾	Unklar ²⁾	Nein ³⁾⁸⁾	Nein	Unklar ⁴⁾⁶⁾	Hoch
HAE-Symptome-VAS	Unklar ²⁾	Unklar ³⁾	Nein	Unklar ⁴⁾⁵⁾⁶⁾	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	n. b. ⁹⁾	n. b. ⁹⁾	n. b. ⁹⁾	n. b. ⁹⁾	n. b. ⁹⁾
Schwere UE (Gesamtrate, SOC/PT)	n. b. ⁹⁾	n. b. ⁹⁾	n. b. ⁹⁾	n. b. ⁹⁾	n. b. ⁹⁾
SUE (Gesamtrate, SOC/PT)	n. b. ⁹⁾	n. b. ⁹⁾	n. b. ⁹⁾	n. b. ⁹⁾	n. b. ⁹⁾

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. Für die Auswertung im 2x2-Cross-over-Design liegen keine neuen Unterlagen vor. Die Gründe dafür sind unklar.

³⁾ Baselinecharakteristika liegen nicht für eine randomisierte Population vor. Die vorgelegten Charakteristika beziehen sich auf die Population, die mindestens eine behandelte HAE-Attacke während der Studie vorweisen konnte. Bezogen auf diese FAS-Population liegen Unterschiede in den Sequenzen bezüglich Anzahl der behandelten HAE-Attacken, Prophylaxe sowie Geschlecht zwischen den Sequenzen vor.

⁴⁾ Es liegen stratifizierte RR vor. Die herangezogenen Strata wurden in der Ergebnisdarstellung nicht benannt und sind deshalb unklar.

⁵⁾ Es wurde in einem 1:1:1:1:1:1-Verhältnis in die 6 Behandlungssequenzen randomisiert. In den 6 Behandlungssequenzen liegen zwischen den Sequenzen Unterschiede in der Häufigkeit der behandelten HAE-Attacken vor. In die nachgereichte Auswertung gingen 61 Personen ein, die beide Behandlungsphasen absolviert haben. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, weshalb die Fallzahl von den 71 Personen aus der in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellten Auswertung abweicht.

⁶⁾ Es liegen keine Rücklaufquoten bezogen auf die 61 Personen im Cross-over-Design vor, sodass der Verlauf der Rückläufe für diese Auswertungspopulation unklar ist.

⁷⁾ Dieser Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

⁸⁾ Es liegen Ergebnisse für eine Teilpopulation vor, die zu Baseline einen Wert von > 2 auf der GA-NRS aufwies. Dies stellt eine Verletzung des ITT-Prinzips dar.

⁹⁾ 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.

5 Ergebnisse

5.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Es konnte keine Charakterisierung der Studienpopulation für die Auswertung im 2x2-Cross-over-Design identifiziert werden. Im Anhang wird eine Charakterisierung der Studienpopulation auf Behandlungsebene dargestellt (Tabelle 12).

5.2 Mortalität

In der Studie KONFIDENT sind keine Todesfälle aufgetreten.

5.3 Morbidität

Es werden die Responderauswertungen zur Verbesserung innerhalb von 4 Stunden nach Baseline dargestellt, die das 2x2-Cross-over-Design und die Verbundenheit der Daten adäquat berücksichtigen. Responderauswertungen auf HAE-Attackenebene sind aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Es handelt sich nicht um die Auswertung von zeitlich parallel verlaufenden Behandlungssequenzen, sondern um eine Auswertung von Personen, die beide bewertungsrelevanten Behandlungsphasen (Sebetralstat 300 mg und Placebo) unabhängig von der Behandlungssequenz absolviert haben.

Patient Global Impression of Change (PGI-C)

Tabelle 3: Anzahl der Personen im 2x2-Cross-over-Design mit einer Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C; Studie KONFIDENT; FAS (Datenschnitt: 31.01.2024)

Studie KONFIDENT PGI-C ¹⁾	Sebetralstat (300 mg) N = 110 ²⁾	Placebo N = 110 ²⁾
Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken mit Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ zu 2 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten³⁾		
Anzahl der Personen innerhalb von 4 Stunden mit Ereignis, n (%)	N = 61 ⁴⁾ 44 (72,1)	N = 61 ⁴⁾ 28 (45,9)
mit Zensierung, n (%)	k. A.	k. A.
Zensierungsgründe ⁵⁾	k. A.	k. A.
RR [95%-KI ⁶⁾ p-Wert ⁷⁾		1,57 [1,15; 2,16] 0,0047

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

²⁾ FAS-Population; Definition siehe Kapitel 2.4 der Nutzenbewertung. Es wurden insgesamt 87 HAE-Attacken mit Sebetralstat und 84 HAE-Attacken mit Placebo behandelt.

³⁾ Primärer Endpunkt der Studie.

⁴⁾ FAS-Population unter Berücksichtigung des 2x2-Cross-over-Designs mit gepaarten Stichproben. Dies entspricht den Personen, die sowohl eine Behandlungsphase mit der zulassungsrelevanten Dosierung als auch mit Placebo absolviert haben.

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

⁶⁾ Berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode.

⁷⁾ Berechnet mittels McNemar-Tests.

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

Patient Global Impression of Severity (PGI-S)

Tabelle 4: Anzahl der Personen im 2x2-Cross-over-Design mit einer ersten Verringerung der Attackenschwere um mindestens einen Punkt im PGI-S, Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: 31.01.2024)

Studie KONFIDENT PGI-S ¹⁾	Sebetralstat (300 mg) N = 110 ²⁾	Placebo N = 110 ²⁾
Verringerung der Attackenschwere von mindestens einem Punkt oder mehr		
Anzahl der Personen innerhalb von 4 Stunden mit Ereignis, n (%)	N = 62 ³⁾ 24 (38,7)	N = 62 ³⁾ 14 (22,6)
mit Zensierung, n (%)	k. A.	k. A.
Zensierungsgründe ⁴⁾	k. A.	k. A.
RR [95%-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁶⁾	1,71 [1,02; 2,89] 0,0412	

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 der Nutzenbewertung. Es wurden insgesamt 87 HAE-Attacken mit Sebetralstat und 84 HAE-Attacken mit Placebo behandelt.

³⁾ FAS-Population unter Berücksichtigung des 2x2-Cross-over-Designs mit gepaarten Stichproben. Dies entspricht den Personen, die sowohl eine Behandlungsphase mit der zulassungsrelevanten Dosierung als auch mit Placebo absolviert haben.

⁴⁾ Genaue Angaben zu den Zensierungen konnten nicht identifiziert werden.

⁵⁾ Berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode.

⁶⁾ Berechnet mittels McNemar-Tests.

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

General Anxiety – Numerical Rating Scale (GA-NRS)

In die vorgelegte Auswertung der GA-NRS gehen 34 von 61 (55,7 %) Personen im 2x2-Cross-over-Design und bezogen auf das FAS (N = 110) 30 % der Studienpopulation ein. Der Ausschluss von Personen ohne Symptome zu Baseline führt zu einer Abweichung vom ITT-Prinzip. Bei der Auswertung handelt es sich somit um eine Teilpopulation der gesamten Studienpopulation mit einer in Kapitel 4 beschriebenen stark eingeschränkten Ergebnissicherheit und unklarer Übertragbarkeit. In der Folge wird der Endpunkt aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

HAE-Symptome mittels visueller Analogskala

Tabelle 5: Anzahl der Personen im 2x2-Cross-over-Design mit einer Verbesserung um 15 % auf der HAE-Symptome-VAS, Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: 31.01.2024)

Studie KONFIDENT HAE-Symptome VAS ¹⁾	Sebetralstat (300 mg) N = 110 ²⁾	Placebo N = 110 ²⁾
Verbesserung der abdominalen Schmerzen VAS um ≥ 15 %		
Anzahl der Personen innerhalb von 4 Stunden mit Ereignis, n (%)	N = 61 ³⁾ 15 (24,6)	N = 61 ³⁾ 10 (16,4)
mit Zensierung, n (%)	k. A.	k. A.
Zensierungsgründe ⁴⁾	k. A.	k. A.
RR [95%-KI] ⁵⁾	1,50 [0,78; 2,90]	
p-Wert ⁶⁾	0,225	
Verbesserung der Hautschmerzen VAS um ≥ 15 %		
Anzahl der Personen innerhalb von 4 Stunden mit Ereignis, n (%)	N = 61 ³⁾ 15 (24,6)	N = 61 ³⁾ 8 (13,1)
mit Zensierung, n (%)	k. A.	k. A.
Zensierungsgründe	k. A.	k. A.
RR [95%-KI] ⁵⁾	1,88 [0,94; 3,75]	
p-Wert ⁶⁾	0,07	
Verbesserung der Hautschwellungen VAS um ≥ 15 %		
Anzahl der Personen innerhalb von 4 Stunden mit Ereignis, n (%)	N = 61 ³⁾ 16 (26,2)	N = 61 ³⁾ 16 (26,2)
mit Zensierung, n (%)	k. A.	k. A.
Zensierungsgründe	k. A.	k. A.
RR [95%-KI] ⁵⁾	1,00 [0,59; 1,68]	
p-Wert ⁶⁾	1,0	

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 der Nutzenbewertung. Es wurden insgesamt 87 HAE-Attacken mit Sebetralstat und 84 HAE-Attacken mit Placebo behandelt.

³⁾ FAS-Population unter Berücksichtigung des 2x2-Cross-over-Designs mit gepaarten Stichproben. Dies entspricht den Personen, die sowohl eine Behandlungsphase mit der zulassungsrelevanten Dosierung als auch mit Placebo absolviert haben.

⁴⁾ Genaue Angaben zu den Zensierungen konnten nicht identifiziert werden.

⁵⁾ Berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode.

⁶⁾ Berechnet mittels McNemar-Tests.

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

5.4 Lebensqualität

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

5.5 Sicherheit

Es wurden keine neuen Auswertungen im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereicht, die die in der Nutzenbewertung dargestellten Kritikpunkte ausreichend adressieren. Dazu zählt die in der Nutzenbewertung bereits referenzierte Äußerung der EMA im EPAR, dass für die in der EU zulassungskonforme Dosierung zur Bewertung der Sicherheit von Sebetralstat keine ausreichenden kontrollierten Daten vorliegen. Der EPAR kritisiert, dass zu wenig HAE-Attacken mit einer zu kurzen Expositionsdauer in der zulassungsbegründenden Studie mit der zulassungskonformen Dosierung behandelt worden sind. Dies steht im Zusammenhang mit der vorzeitigen Beendigung der Studie, nachdem 68 Personen anstatt 84 Personen alle 3 Behandlungssequenzen absolviert hatten.

Auf der Erhebungsebene der vom pU dargestellten (S)UE bestehen weiterhin Unsicherheiten hinsichtlich der Erhebung der unerwünschten Ereignisse. Nach Angaben des pU wurden alle UE, die im Studienzeitraum aufgetreten sind, erfasst und im Dossier dargestellt. Die Erhebung der UE fand im Rahmen der Televisite nach einer HAE-Attacke statt. Durch diese Operationalisierung ist unklar, inwiefern UE nach einer Televisite ohne darauffolgende HAE-Attacke bei Personen ohne alle 3 behandelte HAE-Attacken erfasst worden sind. Die fehlende Berichterstattung von Beobachtungszeiten von Personen in der Studie KONFIDENT verstärkt diese Unsicherheit.

In der Gesamtschau ist die Vollständigkeit der Sicherheitserhebungen unklar.

Es wurden weder mit der Dossiereinreichung noch im Zuge des Stellungnahmeverfahrens adäquate Auswertungen vorgelegt, welche die Verbundenheit der Daten adäquat berücksichtigen. Dieses betrifft sowohl die Auswertungen auf Personenebene (2x2-Cross-over-Design) als auch die Auswertungen auf HAE-Attackenebene. Es ergeben sich hinsichtlich der Ergebnisdarstellung demnach keine Änderungen gegenüber der Nutzenbewertung. Die Sicherheit von Sebetralstat kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht abschließend beurteilt werden.

6 Zusammenfassung

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

Die Nutzenbewertung von Sebetralstat basiert auf der zulassungsbegründenden Studie KONFIDENT. Die Studie KONFIDENT war eine multizentrische, randomisierte, doppelverblindete, placebokontrollierte Studie im 3x3-Cross-over-Design. Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reichte der pU Ergebnisse nach, die die zulassungskonforme Dosierung gegenüber Placebo in einem 2x2-Design bezüglich des gewählten Designs angemessen auswertet. Für das Amendment werden die Responderanalysen zur Verbesserung innerhalb von 4 Stunden nach Baseline herangezogen. Es liegt keine Berichterstattung der Rücklaufquoten für die relevante Auswertungspopulation vor, sodass davon ausgegangen wird, dass die Rückläufe für diese Auswertungspopulation ebenfalls für diese Auswertungsperiode adäquat hoch sind. Eine zudem nachgereichte Auswertung auf HAE-Attackenebene wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt (vgl. Kapitel 4).

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 Sebetralstat ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Tabelle 6: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie KONFIDENT

Studie KONFIDENT Darstellung der Ergebnisse	FAS ¹⁾ N = 110				Sebetralstat vs. Placebo	Effekt
	Sebetralstat N = 87		Placebo N = 84			
Mortalität						
	N ²⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ²⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer	
Todesfälle	86	0	83	0	-	\leftrightarrow
Morbidität						
PGI-C: Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken³⁾ mit bestätigter Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ zu 2 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten						
	N ⁴⁾	n (%)	N ⁴⁾	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	
HAE-Attacken ³⁾ mit Ereignis innerhalb von 4 Stunden	61	44 (72,1)	61	28 (45,9)	1,57 [1,15; 2,16] 0,0047	\uparrow
PGI-S: Verringerung der Attackenschwere der qualifizierenden HAE-Attacken³⁾ von mindestens einem Punkt oder mehr						
	N ⁴⁾	n (%)	N ⁴⁾	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	
HAE-Attacken ³⁾ mit Ereignis innerhalb von 4 Stunden	62	24 (38,7)	62	14 (22,6)	1,71 [1,02; 2,89] 0,0412	\uparrow

Studie KONFIDENT Darstellung der Ergebnisse	FAS ¹⁾ N = 110				Sebetralstat vs. Placebo	Effekt
	Sebetralstat N = 87		Placebo N = 84			
HAE-Symptome mittels visueller Analogskala						
Verbesserung der abdominalen Schmerzen VAS um ≥ 15 %						
	N ⁴⁾	n (%)	N ⁴⁾	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	
HAE-Attacken ³⁾ mit Ereignis innerhalb von 4 Stunden	61	15 (24,6)	61	10 (16,4)	1,50 [0,78; 2,90] 0,225	↔
Verbesserung der Hautschmerzen VAS um ≥ 15 %						
	N ⁴⁾	n (%)	N ⁴⁾	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	
HAE-Attacken ³⁾ mit Ereignis innerhalb von 4 Stunden	61	15 (24,6)	61	8 (13,1)	1,88 [0,94; 3,75] 0,07	↔
Verbesserung der Hautschwellungen VAS um ≥ 15 %						
	N ⁴⁾	n (%)	N ⁴⁾	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	
HAE-Attacken ³⁾ mit Ereignis innerhalb von 4 Stunden	61	16 (26,2)	61	16 (26,2)	1,00 [0,59; 1,68] 1,0	↔
Sicherheit⁵⁾⁶⁾						
Unerwünschte Ereignisse	N ²⁾	n (%)	N ²⁾	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	
SUE ⁷⁾	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 der Nutzenbewertung. Es wurden insgesamt 87 HAE-Attacken mit Sebetralstat in der zulassungskonformen Dosierung und 84 HAE-Attacken mit Placebo behandelt.

²⁾ Sicherheitspopulation

³⁾ In die Studie KONFIDENT gingen „geeignete“ HAE-Attacken ein. Für die Auswertung waren „qualifizierende HAE-Attacken“ relevant.

⁴⁾ FAS-Population unter Berücksichtigung des 2x2-Cross-over-Designs mit gepaarten Stichproben. Dies entspricht den Personen, die sowohl eine Behandlungsphase mit der zulassungsrelevanten Dosierung als auch mit Placebo absolviert haben.

⁵⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit der Nutzenbewertung dargestellt.

⁶⁾ In der Gesamtschau ist die Vollständigkeit der Sicherheitserhebungen unklar.

⁷⁾ Es wurden keine Effektschätzer (mit dazugehörigem p-Wert) in der schriftlichen Stellungnahme vorgelegt. Aufgrund der Anzahl an Ereignissen wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; 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 (sebetralstat): 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. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Sebetralstat [online]. Berlin (GER): G-BA; 2026. [Zugriff: 04.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9251/2026-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Sebetralstat_D-1248.pdf.
3. **KalVista Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Sebetralstat (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 [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 12.09.2025. [Zugriff: 04.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9249/2025_10_14_Modul4A_Sebetralstat.pdf.
4. **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.
5. **KalVista Pharmaceuticals.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Sebetralstat (Ekterly) [unveröffentlicht]. 05.02.2026.
6. **KalVista Pharmaceuticals.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Sebetralstat (Ekterly); Nachreichung [unveröffentlicht]. 27.02.2026.

Anhang

Auswertung im 2x2-Cross-over-Design

GA-NRS

Tabelle 7: Anzahl der Personen im 2x2-Cross-over-Design mit einer Verbesserung um 15 % der GA-NRS, Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: 31.01.2024)

Studie KONFIDENT GA-NRS ¹⁾	Sebetralstat (300 mg) N = 110 ²⁾	Placebo N = 110 ²⁾
Verbesserung der GA-NRS um 15 % (entspricht ≥ 2 Punkte)		
Anzahl der Personen innerhalb von 4 Stunden	N = 34 ³⁾⁴⁾	N = 34 ³⁾⁴⁾
mit Ereignis, n (%)	25 (73,5)	16 (47,1)
mit Zensierung, n (%)	k. A.	k. A.
Zensierungsgründe ⁵⁾	k. A.	k. A.
RR [95%-KI] ⁶⁾ p-Wert ⁷⁾	1,56 [1,04; 2,34] 0,029	

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 der Nutzenbewertung. Es wurden insgesamt 87 HAE-Attacken mit Sebetralstat und 84 HAE-Attacken mit Placebo behandelt.

³⁾ FAS-Population unter Berücksichtigung des 2x2-Cross-over-Designs mit gepaarten Stichproben. Dies entspricht den Personen, die sowohl eine Behandlungsphase mit der zulassungsrelevanten Dosierung als auch mit Placebo absolviert haben.

⁴⁾ 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.

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

⁶⁾ Berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode.

⁷⁾ Berechnet mittels McNemar-Tests.

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

Auswertung auf HAE-Attackenebene
Patient Global Impression of Change (PGI-C)

Tabelle 8: Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken mit einer Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C; Studie KONFIDENT; FAS (Datenschnitt: 31.01.2024)

Studie KONFIDENT PGI-C ¹⁾	Sebetralstat (300 mg) N = 110 ²⁾	Placebo N = 110 ²⁾	RR [95%-KI] ³⁾ p-Wert
Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken mit Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ zu 2 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten⁴⁾			
Innerhalb von 4 Stunden, n (%)	N = 78 ⁵⁾ 58 (74,4)	N = 73 ⁵⁾ 33 (45,2)	1,69 [1,14; 2,25] 0,0004
Zensierungsgründe ⁶⁾	k. A.	k. A.	-
Veränderung des PGI-C im Vergleich zu Baseline			
Anzahl der qualifizierenden HAE- Attacken, n (%)	87 (100)	84 (100)	-
PGI-C zu 4 Stunden Post-Baseline, n (%)	N = 64	N = 58	-
Viel besser	20 (23,0)	7 (8,3)	
Besser	8 (9,2)	8 (9,5)	
Ein wenig besser	22 (25,3)	12 (14,3)	
Keine Veränderung	11 (12,6)	16 (19,0)	
Ein wenig schlechter	2 (2,3)	6 (7,1)	
Schlechter	1 (1,1)	8 (9,5)	
Viel schlechter	0	1 (1,2)	

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

²⁾ FAS-Population; Definition siehe Kapitel 2.4 der Nutzenbewertung. Es wurden insgesamt 87 HAE-Attacken mit Sebetralstat und 84 HAE-Attacken mit Placebo behandelt.

³⁾ Ermittelt mittels logistischer Regression unter Annahme einer Binomialverteilung mit Logit-Link-Funktion unter Verwendung der Terme Periode, Sequenz und Behandlung als fixe Effekte sowie Patient/Patientin, genestet in Sequenz, als zufälliger Effekt.

⁴⁾ Primärer Endpunkt der Studie.

⁵⁾ 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.

⁶⁾ Genaue Angaben zu den Zensierungen konnten nicht identifiziert werden.

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

Patient Global Impression of Severity (PGI-S)

Tabelle 9: Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken mit einer ersten Verringerung der Attackenschwere um mindestens einen Punkt im PGI-S, Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: 31.01.2024)

Studie KONFIDENT PGI-S ¹⁾	Sebetralstat (300 mg) N = 110 ²⁾	Placebo N = 110 ²⁾	RR [95%-KI] ³⁾ p-Wert
Verringerung der Attackenschwere von mindestens einem Punkt oder mehr			
Innerhalb von 4 Stunden, n (%)	N = 79 ⁴⁾ 31 (39,2)	N = 74 ⁴⁾ 16 (21,6)	2,08 [0,88; 3,27] 0,0086
Zensierungsgründe ⁵⁾	k. A.	k. A.	-
PGI-S im Zeitverlauf			
Anzahl der qualifizierenden HAE- Attacken, n (%)	87 (100)	84 (100)	-
PGI-S zu Baseline ⁶⁾ , n (%)	N = 85 ⁷⁾	N = 83 ⁷⁾	-
Keine	0	1 (1,2)	
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 ⁷⁾	N = 58 ⁷⁾	-
Keine	11 (12,6)	5 (6,0)	
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 der Nutzenbewertung. 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.

³⁾ Ermittelt mittels logistischer Regression unter Annahme einer Binomialverteilung mit Logit-Link-Funktion unter Verwendung der Terme PGI-S zu Baseline, Periode, Sequenz und Behandlung als fixe Effekte sowie Patient/Patientin, genestet in Sequenz, als zufälliger Effekt.

⁴⁾ 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.

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

⁶⁾ Der Baseline-Wert einer HAE-Attacke wurde 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 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.

General Anxiety – Numerical Rating Scale (GA-NRS)

Tabelle 10: Verbesserung der GA-NRS auf HAE-Attackenebene um 15 %; Studie KONFIDENT, FAS
(Datenschnitt: 31.01.2024)

Studie KONFIDENT GA-NRS ¹⁾	Sebetralstat (300 mg) N = 110 ²⁾	Placebo N = 110 ²⁾	RR [95%-KI] ³⁾ p-Wert
Verbesserung der GA-NRS um 15 % (entspricht ≥ 2 Punkte)			
Innerhalb von 4 Stunden, n (%)	N = 54 ⁴⁾ 35 (64,8)	N = 51 ⁴⁾ 24 (47,1)	1,57 [0,88; 2,26] 0,0323
Zensierungsgründe ⁵⁾	k. A.	k. A.	-
Veränderung der GA-NRS im Vergleich zu Baseline			
GA-NRS zu Baseline ⁶⁾ , n (%)	N = 85	N = 83	-
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⁾	-
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 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.

³⁾ Ermittelt mittels logistischer Regression unter Annahme einer Binomialverteilung mit Logit-Link-Funktion unter Verwendung der Terme GA-NRS zu Baseline, Periode, Sequenz und Behandlung als fixe Effekte sowie Patient/Patientin, genestet in Sequenz, als zufälliger Effekt.

⁴⁾ Attacken, bei welchen der GA-NRS-Score zu Baseline unter dem Cut-off (≤ 2 Punkte) lag, wurden nicht 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.

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 11: Verbesserung der HAE-Symptome VAS um 15 % auf HAE-Attackenebene; Studie KONFIDENT, FAS (Datenschnitt: 31.01.2024)

Studie KONFIDENT HAE-Symptome VAS ¹⁾	Sebetralstat (300 mg) N = 110 ²⁾	Placebo N = 110 ²⁾	RR [95%-KI] ³⁾ p-Wert
Zensierungsgründe ⁴⁾	k. A.	k. A.	-
Verbesserung der abdominalen Schmerzen VAS um \geq 15 %			
Baseline VAS-Score abdominale Schmerzen	N = 85	N = 84	
MW (SD)	24,2 (29,1)	27,1 (29,1)	
Median (min; max)	7 (0; 92)	24 (0; 96)	
Innerhalb von 4 Stunden n (%)	N = 77 ⁵⁾ 20 (26,0)	N = 72 ⁵⁾ 12 (16,7)	1,61 [0,51; 2,70] 0,163
Verbesserung der Hautschmerzen VAS um \geq 15 %			
Baseline der Hautschmerzen VAS	N = 85	N = 84	
MW (SD)	25,2 (24,6)	25,1 (25,44)	
Median (min; max)	19 (0; 92)	20 (0; 90)	
Innerhalb von 4 Stunden n (%)	N = 77 ⁵⁾ 17 (22,1)	N = 72 ⁵⁾ 11 (15,3)	1,58 [0,48; 2,68] 0,1922
Verbesserung der Hautschwellungen VAS um \geq 15 %			
Baseline der Hautschwellung VAS	N = 85	N = 84	
MW (SD)	36,4 (28,9)	36,8 (29,7)	
Median (min; max)	32 (0; 100)	30 (0; 100)	
Innerhalb von 4 Stunden n (%)	N = 77 ⁵⁾ 24 (31,2)	N = 72 ⁵⁾ 17 (23,6)	1,30 [0,59; 2,01] 0,3369

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 Sebetralstat 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⁾ Ermittelt mittels logistischer Regression unter Annahme einer Binomialverteilung mit Logit-Link-Funktion unter Verwendung der Terme Belastung zu Baseline, Periode, Sequenz und Behandlung als fixe Effekte sowie Patient/Patientin, genestet in Sequenz, als zufälliger Effekt.

⁴⁾ Genaue Angaben zu den Zensierungen konnten nicht identifiziert werden.

⁵⁾ 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.

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

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der klinischen Studie KONFIDENT auf Sequenzebene

Studie KONFIDENT Charakterisierung der Studienpopulation	Sequenz A N = 18	Sequenz B N = 18	Sequenz C N = 15	Sequenz D N = 17	Sequenz E N = 20	Sequenz F N = 22	FAS N = 110
<i>Alter (Jahre)</i>							
MW (SD)	37,4 (15,70)	35,8 (16,90)	41,1 (17,87)	31,8 (11,42)	41,4 (14,60)	38,2 (13,14)	37,7 (14,96)
Median (min; max)	41,5 (14; 64)	35,5 (15; 74)	43,0 (13; 67)	32,0 (14; 50)	44,5 (16; 70)	40 (17; 60)	39,5 (13; 74)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>							
13 bis 17							13 (11,8)
≥ 18							k. A. 97 (88,2)
<i>Geschlecht, n (%)</i>							
männlich	5 (27,8)	4 (22,2)	10 (66,7)	5 (29,4)	9 (45,0)	11 (50,0)	44 (40)
weiblich	13 (72,2)	14 (77,8)	5 (33,3)	12 (70,6)	11 (55,0)	11 (50,0)	66 (60)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>							
kaukasisch/weiß	14 (77,8)	18 (100)	12 (80,0)	11 (64,7)	18 (90,0)	19 (86,4)	92 (83,6)
schwarz	0	0	1 (6,7)	0	0	0	1 (0,9)
asiatisch	2 (11,1)	0	1 (6,7)	5 (29,4)	1 (5,0)	1 (4,5)	10 (9,1)
andere	0	0	0	0	0	1 (4,5)	1 (0,9)
nicht berichtet	2 (11,1)	0	1 (6,7)	1 (5,9)	1 (5,0)	1 (4,5)	6 (5,5)
<i>Gewicht, kg</i>							
MW (SD)	75,16 (16,1)	73,88 (16,6)	83,8 (18,16)	72,28 (23,74)	77,90 (16,32)	83,55 (21,95)	77,9 (19,2)
Median (min; max)	74,2 (41; 103,2)	72,0 (48; 112)	85,5 (55,3; 111,7)	68,0 (41,0; 130,0)	74,5 (51,0; 111,1)	78,3 (49,7; 140,3)	73,3 (41,0; 140,3)
<i>Größe, m</i>							
MW (SD)	1,65 (0,12)	1,69 (0,11)	1,72 (0,09)	1,66 (0,12)	1,69 (0,09)	1,70 (0,11)	1,68 (0,11)
Median (min; max)	1,63 (1,45; 1,94)	1,68 (1,54; 1,98)	1,73 (1,57; 1,85)	1,63 (1,50; 2,00)	1,67 (1,58; 1,88)	1,70 (1,50; 1,93)	1,67 (1,45; 2,00)

Studie KONFIDENT Charakterisierung der Studienpopulation	Sequenz A N = 18	Sequenz B N = 18	Sequenz C N = 15	Sequenz D N = 17	Sequenz E N = 20	Sequenz F N = 22	FAS N = 110
<i>Typ der Angioödemerkrankung, n (%)</i>							
Typ I	17 (94,4)	17 (94,4)	11 (73,3)	16 (94,1)	19 (95,0)	21 (95,5)	101 (91,8)
Typ II	1 (5,6)	1 (5,6)	4 (26,7)	1 (5,9)	1 (5,0)	1 (4,5)	9 (8,2)
<i>Zeit seit der HAE-Diagnose in Jahren</i>							
MW (SD)	17,6 (11,4)	13,53 (10,39)	18,57 (12,13)	11,38 (8,24)	12,76 (9,11)	15,75 (9,95)	14,9 (10,3)
Median (min; max)	16,05 (3,53; 46,0)	11,33 (0,18; 41,0)	16,0 (3,33; 48,00)	10,0 (2,88; 35,00)	10,33 (1,77; 33,52)	13,46 (1,40; 31,00)	12,0 (0,2; 48,0)
<i>Zeit seit der letzten Attacke seit Randomisierung in Tagen</i>							
MW (SD)	41,0 (18,07)	33,72 (15,42)	50,85 (46,88)	33,50 (15,9)	48,35 (32,72)	39,90 (22,15)	41,0 (26,8)
Median (min; max)	39,50 (17,0; 81,0)	30,00 (15,0; 78,0)	36,00 (11,0; 190,0)	31,00 (11,0; 83,0)	41,0 (10,0; 148,0)	32,00 (14,0; 108,0)	33,0 (10,0; 190,0)
<i>Behandlungsregimen zum Studienbeginn, n (%)</i>							
Prophylaxe	3 (16,7)	5 (27,8)	3 (20,0)	3 (17,6)	3 (15,0)	7 (31,8)	24 (21,8)
Nur Bedarfsmedikation	15 (83,3)	13 (72,2)	12 (80,0)	14 (82,4)	17 (85,0)	15 (68,2)	86 (78,2)

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