

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

*Berotralstat (ORLADEYO®)*

BioCryst Ireland Limited

**Modul 4 A**

*Routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken  
des hereditären Angioödems (HAE) bei Patienten ab  
einem Alter von 12 Jahren*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Tabellenverzeichnis (Anhang 4 G)</b> .....	<b>10</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>Abbildungsverzeichnis (Anhang 4 G)</b> .....	<b>18</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>22</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>25</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	26
4.2 Methodik.....	41
4.2.1 Fragestellung.....	41
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	42
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	44
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	45
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	46
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	47
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	48
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	51
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	51
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	52
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	73
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	80
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	83
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	83
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	87
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	89
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	90
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	93
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	121
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	122
4.3.1.3.1 Mortalität – APeX-2 und APeX-J.....	124

4.3.1.3.1.1	Gesamtüberleben – APeX-2 und APeX-J .....	126
4.3.1.3.2	Morbidität – APeX-2 und APeX-J .....	128
4.3.1.3.2.1	HAE-Attackenrate – APeX-2 und APeX-J .....	128
4.3.1.3.2.2	Attackenfreiheit – APeX-2 und APeX-J .....	155
4.3.1.3.2.3	Angioödemsymptome – APeX-2 und APeX-J .....	162
4.3.1.3.2.4	EQ-5D VAS – APeX-2 und APeX-J .....	166
4.3.1.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APeX-2 .....	176
4.3.1.3.3.1	AE-QoL – APeX-2 und APeX-J .....	176
4.3.1.3.3.2	TSQM – APeX-2 und APeX-J .....	199
4.3.1.3.3.3	WPAI (Frage 6) – APeX-2 und APeX-J .....	225
4.3.1.3.4	Sicherheit – APeX-2 und APeX-J .....	234
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT .....	266
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	300
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	301
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	301
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	301
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	301
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	304
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	305
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	306
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche .....	306
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	311
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	312
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	312
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	314
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT .....	314
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	314
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	315
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	315
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	316
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	316
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	317
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	317
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	318
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	318
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	318
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	319
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	319
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	319
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	320
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	320
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	320

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	320
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	321
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	321
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	321
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	321
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	322
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	322
4.6	Referenzliste.....	323
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>327</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>333</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>336</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>338</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>354</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>390</b>
<b>Anhang 4-G : Tabellen Anhang .....</b>		<b>422</b>
<b>G.1 : Sensitivitätsanalysen .....</b>		<b>423</b>
<b>G.2 : Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; Meta-Analyse der Effektschätzer OR und ARR).....</b>		<b>442</b>
<b>G.3 : Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (Meta-Analysen der Effektschätzer OR und ARR).....</b>		<b>444</b>
<b>G.4 : Veränderung zu Baseline im EQ-5D VAS in Woche 4 bis 18 (Meta-Analyse: Score für die Gesamtzufriedenheit und Subscores; ITT Population).....</b>		<b>445</b>
<b>G.5 : Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte) in Woche 4 bis 18 (Meta-Analyse: RR); sowie Woche 4 bis 24 (Meta-Analyse: OR und ARR); ITT Population).....</b>		<b>447</b>
<b>G.6 : Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Gesamtscore und Subscores) in Woche 4 bis 18 (Meta-Analyse: ITT Population) .....</b>		<b>451</b>
<b>G.7 : Veränderung zu Baseline im AE QoL (Sensitivitätsanalysen: Gesamtscore und Subscores; PP Population; APeX-2, APeX-J, Meta-Analyse) .....</b>		<b>456</b>
<b>G.8 : Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 4 bis 18 (Meta-Analyse: Score für die Gesamtzufriedenheit und Subscores; ITT Population) .....</b>		<b>477</b>
<b>G.9 : Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) in Woche 4 bis 18 (Meta-Analyse: ITT Population).....</b>		<b>483</b>
<b>G.10 : Sicherheit (Meta-Analyse der Effektschätzer OR und ARR .....</b>		<b>485</b>
<b>G.11 : Subgruppenanalysen ohne mindestens einen statistisch signifikanten Interaktions p-Wert in einer Subgruppe .....</b>		<b>504</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte bezüglich der HAE-Attackenrate – Morbidität .....	29
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte bezüglich der Angioödemsymptome – Morbidität .....	33
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte bezüglich des AE-QoL – Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	34
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte bezüglich des TSQM – Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	35
Tabelle 4-5: Übersicht der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanten Ergebnissen ....	37
Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) .....	42
Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach für einen indirekten Vergleich geeignete Studien mit der zVT).....	43
Tabelle 4-8: Übersicht Charakterisierung der Studienpopulation.....	52
Tabelle 4-9: Übersicht der patientenberichteten Charakteristika.....	53
Tabelle 4-10: Übersicht der Eigenschaften von bestätigten HAE-Attacken.....	53
Tabelle 4-11: Übersicht der Endpunkte und Operationalisierungen.....	55
Tabelle 4-12: Einstufung von HAE-Attacken anhand der patientenberichteten Symptome ...	61
Tabelle 4-13: Dimensionen und Items des AE-QoL (Englisch) .....	66
Tabelle 4-14: Fragenliste des TSQM (Englisch) aus [13].....	69
Tabelle 4-15: Kriterien zur Einschätzung der fehlenden Daten.....	76
Tabelle 4-16: Subgruppenmerkmale und durchgeführte Subgruppenanalysen .....	78
Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-20: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-21: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulation (APeX-2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	102
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulation (APeX-J) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	103
Tabelle 4-26: Patientenberichtete HAE Baseline Charakteristika (APeX-2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	104
Tabelle 4-27: Patientenberichtete HAE Baseline Charakteristika (APeX-J) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	108
Tabelle 4-28: Eigenschaften von bestätigten HAE-Attacken (APeX-2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	112
Tabelle 4-29: Eigenschaften von Experten-bestätigten Angioödem-Events (APeX-J) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population) .....	114
Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	126
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes HAE-Attackenrate .....	128
Tabelle 4-35: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen zur HAE-Attackenrate .....	131
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur HAE-Attackenrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-37: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; Hauptanalyse).....	133
Tabelle 4-38: Rate der patientenberichteten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; Sensitivitätsanalyse) .....	134
Tabelle 4-39: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; Tipping Point Analyse; Sensitivitätsanalyse).....	135
Tabelle 4-40: Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; ITT Population).....	137
Tabelle 4-41: Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population).....	142
Tabelle 4-42: Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (Attacken/Monat; ITT Population).....	143
Tabelle 4-43: Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (Attacken/Monat; ITT Population).....	148
Tabelle 4-44: Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken (Dosen/Monat; ITT Population).....	149
Tabelle 4-45: Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung (ITT Population)...	152

Tabelle 4-46: Operationalisierung der Attackenfreiheit.....	155
Tabelle 4-47: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen zur Attackenfreiheit .....	156
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Attackenfreiheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Tabelle 4-49: Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population) .....	157
Tabelle 4-50: Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke (Tage; ITT Population).....	159
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Angioödemsymptome .....	162
Tabelle 4-52: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen zu Angioödemsymptomen....	163
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Angioödemsymptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	163
Tabelle 4-54: Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (ITT Population)....	164
Tabelle 4-55: Operationalisierung der EQ-5D VAS .....	166
Tabelle 4-56: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen für die EQ-5D VAS .....	166
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	167
Tabelle 4-58: Anteil der Patienten mit Bewertung des EQ-5D VAS.....	167
Tabelle 4-59: Veränderung zu Baseline im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (ITT Population).....	169
Tabelle 4-60: Operationalisierung des AE-QoL .....	176
Tabelle 4-61: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen für den AE-QoL.....	177
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den AE-QoL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	178
Tabelle 4-63: Anteil der Patienten mit Bewertung des AE-QoL .....	179
Tabelle 4-64: Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; ITT Population) .....	179
Tabelle 4-65: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Gesamtscore; ITT Population).....	181
Tabelle 4-66: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Score der Domäne Funktionsfähigkeit; ITT Population).....	184
Tabelle 4-67: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; ITT Population) .....	187
Tabelle 4-68: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Score der Domäne Angst/Schamgefühl; ITT Population) .....	189
Tabelle 4-69: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Score der Domäne Ernährung; ITT Population) .....	192
Tabelle 4-70: Operationalisierung des TSQM .....	199
Tabelle 4-71: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen für den TSQM.....	199
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den TSQM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	200

Tabelle 4-73: Anteil der Patienten mit Bewertung des TSQM (ITT Population).....	201
Tabelle 4-74: Veränderung zu Baseline im TSQM (Score für die Gesamtzufriedenheit; ITT Population).....	203
Tabelle 4-75: Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Wirksamkeit; ITT Population).....	207
Tabelle 4-76: Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Nebenwirkungen; ITT Population).....	212
Tabelle 4-77: Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit; ITT Population).....	217
Tabelle 4-78: Operationalisierung des WPAI.....	225
Tabelle 4-79: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen für den WPAI (Frage 6).....	226
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den WPAI (Frage 6) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Tabelle 4-81: Anteil der Patienten mit Bewertung des WPAI (ITT Population).....	227
Tabelle 4-82: Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) „Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit?“ (ITT Population).....	228
Tabelle 4-83: Operationalisierung von Endpunkten zur Sicherheit.....	234
Tabelle 4-84: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen für Endpunkte zur Sicherheit	235
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	236
Tabelle 4-86: Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ UE (Safety Population).....	237
Tabelle 4-87: Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Safety Population).....	237
Tabelle 4-88: Anzahl der Patienten mit UE (nach PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Safety Population).....	239
Tabelle 4-89: Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ UE von besonderem Interesse (Ausschlag; Safety Population).....	243
Tabelle 4-90: Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ UE (gemäß Schweregrad; Safety Population) ..	244
Tabelle 4-91: Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC, gemäß Schweregrad) (Safety Population).....	245
Tabelle 4-92: Anzahl der Patienten mit UE (nach PT, gemäß Schweregrad) (Safety Population).....	248
Tabelle 4-93: Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ SUE (Safety Population).....	252
Tabelle 4-94: Therapieabbrüche aufgrund von UE (Safety Population).....	252
Tabelle 4-95: Therapieabbrüche aufgrund von UE (deskriptive Darstellung, nach SOC und PT) (Safety Population).....	253
Tabelle 4-96: Übersicht zu Subgruppenanalyse.....	267



Tabelle 4-97 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	268
Tabelle 4-98: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für APeX-2 und die potenziellen Effektmodifikatoren.....	272
Tabelle 4-99: Subgruppenanalyse – Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population).....	277
Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse – Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (Attacken/Monat; ITT Population).....	278
Tabelle 4-101: Subgruppenanalyse – Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung (ITT Population).....	279
Tabelle 4-102: Subgruppenanalyse – Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke (Tage; ITT Population).....	280
Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse – Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; ITT Population).....	281
Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse – Veränderung zu Baseline im TSQM (Gesamtscore) (ITT Population).....	285
Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse – Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Wirksamkeit) (ITT Population).....	289
Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse – Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit) (ITT Population).....	294
Tabelle 4-107: Beziehung der Baseline Charakteristika und der bestätigten HAE-Attackenrate – Finales schrittweises multiples Regressionsmodell (ITT Population; <i>post-hoc</i> ).....	300
Tabelle 4-108: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche.....	301
Tabelle 4-109: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche.....	303
Tabelle 4-110: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche.....	305
Tabelle 4-111: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche.....	306
Tabelle 4-112: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche.....	306
Tabelle 4-113: Tabellarischer Vergleich der Studien APeX-2 (Berotralstat), APeX-J (Berotralstat), CHANGE (C1-INH Cinryze®) und COMPACT (C1-INH Berinert®) bezüglich der Eignung für einen indirekten Vergleich.....	309
Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	312
Tabelle 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	312
Tabelle 4-116: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	313

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	313
Tabelle 4-118: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	313
Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	315
Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	316
Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	316
Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	317
Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	319
Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	319
Tabelle 4-125: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	321
Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie APeX-2 .....	355
Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie APeX-J.....	372
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APeX-2 .....	391
Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APeX-J .....	403

**Tabellenverzeichnis (Anhang 4 G)**

Anhang 4-G-Tabelle 4-1 Charakterisierung der Studienpopulationen (APeX-2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PP Population) .....	423
Anhang 4-G-Tabelle 4-2 Charakterisierung der Studienpopulationen (APeX-J) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PP Population) .....	424
Anhang 4-G-Tabelle 4-3: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; effektive Dosierungsphase; Sensitivitätsanalyse).....	425
Anhang 4-G-Tabelle 4-4: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten; Sensitivitätsanalyse).....	427
Anhang 4-G-Tabelle 4-5: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten, fehlende Werte wurden imputiert; Sensitivitätsanalyse) .....	428
Anhang 4-G-Tabelle 4-6: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; PP Population; Sensitivitätsanalyse) .....	429
Anhang 4-G-Tabelle 4-7: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; PP Population; effektive Dosierungsphase; Sensitivitätsanalyse) .....	430
Anhang 4-G-Tabelle 4-8: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; Completers Population; Sensitivitätsanalyse) .....	431
Anhang 4-G-Tabelle 4-9: Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; PP Population; Sensitivitätsanalyse) .....	432
Anhang 4-G-Tabelle 4-10: Anzahl und Anteil der Patienten ohne HAE-Attacken über 24 Wochen (ITT Population; effektive Dosierungsphase; Sensitivitätsanalyse).....	438
Anhang 4-G-Tabelle 4-11: Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (ITT Population; effektive Dosierungsphase; Sensitivitätsanalyse) .....	440
Anhang 4-G-Tabelle 4-12: Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (PP Population; Sensitivitätsanalyse).....	440
Anhang 4-G-Tabelle 4-13: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Gesamtscore; PP Population; APeX-2).....	456
Anhang 4-G-Tabelle 4-14: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Gesamtscore; PP Population; APeX-J) .....	457
Anhang 4-G-Tabelle 4-15: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Funktionsfähigkeit, PP Population; APeX-2).....	460
Anhang 4-G-Tabelle 4-16: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Funktionsfähigkeit, PP Population; APeX-J) .....	462
Anhang 4-G-Tabelle 4-17: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; PP Population; APeX-2).....	464
Anhang 4-G-Tabelle 4-18: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; PP Population; APeX-J) .....	466

Anhang 4-G-Tabelle 4-19: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Angst/Schamgefühl, PP Population; APeX-2) .....	468
Anhang 4-G-Tabelle 4-20: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Angst/Schamgefühl, PP Population; APeX-J) .....	470
Anhang 4-G-Tabelle 4-21: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Ernährung, PP Population; APeX-2) .....	472
Anhang 4-G-Tabelle 4-22: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Ernährung, PP Population; APeX-J) .....	474
Anhang 4-G-Tabelle 4-23: (Subgruppenanalysen) Rate der bestätigten HAE-Attacken (ITT Population).....	504
Anhang 4-G-Tabelle 4-24: (Subgruppenanalysen) Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %/70 %/90 %; ITT Population).....	507
Anhang 4-G-Tabelle 4-25: (Subgruppenanalyse) Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken (ITT Population) .....	515
Anhang 4-G-Tabelle 4-26: (Subgruppenanalyse) Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (abdominale Attacken; ITT Population) .....	518
Anhang 4-G-Tabelle 4-27: (Subgruppenanalyse) Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (periphere Attacken; ITT Population).....	521
Anhang 4-G-Tabelle 4-28: (Subgruppenanalyse) Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (gemischte Attacken; ITT Population).....	524
Anhang 4-G-Tabelle 4-29: (Subgruppenanalyse) Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (laryngeale Attacken; ITT Population) .....	527
Anhang 4-G-Tabelle 4-30: (Subgruppenanalyse) Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (ITT Population).....	530
Anhang 4-G-Tabelle 4-31: (Subgruppenanalyse) Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken (ITT Population) .....	533
Anhang 4-G-Tabelle 4-32: (Subgruppenanalyse) Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung (ITT Population).....	537
Anhang 4-G-Tabelle 4-33: (Subgruppenanalyse) Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population) .....	544
Anhang 4-G-Tabelle 4-34: (Subgruppenanalyse) Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke (ITT Population) .....	546
Anhang 4-G-Tabelle 4-35: (Subgruppenanalyse) Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (ITT Population) .....	553
Anhang 4-G-Tabelle 4-36: (Subgruppenanalyse) EQ-5D VAS (ITT Population) .....	558
Anhang 4-G-Tabelle 4-37: (Subgruppenanalyse) AE-QoL (Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen: Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; ITT Population).....	570
Anhang 4-G-Tabelle 4-38: (Subgruppenanalyse) AE-QoL (Gesamtscore; ITT Population) .....	574

Anhang 4-G-Tabelle 4-39: (Subgruppenanalyse) AE-QoL (Score der Domäne Funktionsfähigkeit; ITT Population).....	589
Anhang 4-G-Tabelle 4-40: (Subgruppenanalyse) AE-QoL (Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; ITT Population) .....	604
Anhang 4-G-Tabelle 4-41: (Subgruppenanalyse) AE-QoL (Score der Domäne Angst/Schamgefühl; ITT Population) .....	618
Anhang 4-G-Tabelle 4-42: (Subgruppenanalyse) AE-QoL (Score der Domäne Ernährung; ITT Population) .....	633
Anhang 4-G-Tabelle 4-43: (Subgruppenanalyse) TSQM (Score für die Gesamtzufriedenheit; ITT Population).....	648
Anhang 4-G-Tabelle 4-44: (Subgruppenanalyse) TSQM (Score der Domäne Wirksamkeit; ITT Population) .....	662
Anhang 4-G-Tabelle 4-45: (Subgruppenanalyse) TSQM (Score der Domäne Nebenwirkungen; ITT Population) .....	677
Anhang 4-G-Tabelle 4-46: (Subgruppenanalyse) TSQM (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit; ITT Population) .....	694
Anhang 4-G-Tabelle 4-47: (Subgruppenanalyse) WPAI (Frage 6; ITT Population).....	710
Anhang 4-G-Tabelle 4-48: (Subgruppenanalyse) UE (gesamt; Safety Population) .....	726
Anhang 4-G-Tabelle 4-49: Verhältnis von Baseline Charakteristika zu der Rate von Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken (ITT Population) .....	727

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Abbildung 4-2: Studiendesign APeX-2.....	118
Abbildung 4-3: Studiendesign APeX-J .....	118
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio .....	136
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der patientenberichteten HAE-Attacken“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio .....	136
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR.....	140
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 %“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR.....	140
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt „Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 %“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR.....	141
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio .....	143
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage: abdominale Attacken“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio.....	146
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage: periphere Attacken“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio .....	146
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage: gemischte Attacken“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio.....	147
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio .....	149
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio .....	151
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung.....	153

Abbildung 4-16: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer HR .....	154
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR .....	158
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke	160
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer HR .....	161
Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD.....	165
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in Woche 24“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD.....	174
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in Woche 24“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges' g .....	174
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte) in Woche 24“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR .....	195
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Gesamtscore; ITT Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD .....	196
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Score der Domäne Funktionsfähigkeit; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD.....	196
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD.....	197
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Score der Domäne Angst/Schamgefühl; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD .....	197
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Score der Domäne Ernährung; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD .....	198
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 24 (Score für die Gesamtzufriedenheit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD.....	222

Abbildung 4-30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 24 (Score für die Gesamtzufriedenheit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges' g .....	222
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 24 (Score der Domäne Wirksamkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD.....	223
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 24 (Score der Domäne Wirksamkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges' g .....	223
Abbildung 4-33: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 24 (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD.....	224
Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 24 (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges' g .....	224
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) in Woche 24“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD.....	233
Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) in Woche 24“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges' g .....	233
Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ UE“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR.....	254
Abbildung 4-38: Meta-Analysen für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR.....	256
Abbildung 4-39: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE (nach PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR.....	258
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ UE von besonderem Interesse (Ausschlag)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR .....	258
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ UE (gemäß Schweregrad)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR .....	259
Abbildung 4-42: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 1 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR.....	261
Abbildung 4-43: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 2 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR.....	262



Abbildung 4-44: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 1 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR.....	263
Abbildung 4-45: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 2 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR.....	264
Abbildung 4-46: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR.....	265
Abbildung 4-47: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche .....	304
Abbildung 4-48: Patientenfluss der Studie APeX-2 .....	388
Abbildung 4-49: Patientenfluss der Studie APeX-J .....	389
Abbildung 4-50: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ UE“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR.....	485
Abbildung 4-51: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR .....	487
Abbildung 4-52: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE (nach PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR .....	489
Abbildung 4-53: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ UE von besonderem Interesse (Ausschlag)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR .....	489
Abbildung 4-54: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ UE (gemäß Schweregrad)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR .....	490
Abbildung 4-55: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 1 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR.....	491
Abbildung 4-56: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 2 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR.....	492
Abbildung 4-57: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 1 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR .....	493
Abbildung 4-58: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 2 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR .....	494
Abbildung 4-59: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR .....	494
Abbildung 4-60: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ UE“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR .....	494

Abbildung 4-61: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR.....	496
Abbildung 4-62: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE (nach PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR.....	498
Abbildung 4-63: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ UE von besonderem Interesse (Ausschlag)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR .....	498
Abbildung 4-64: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit $\geq 1$ UE (gemäß Schweregrad)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR.....	499
Abbildung 4-65: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 1 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR .....	501
Abbildung 4-66: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 2 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR .....	502
Abbildung 4-67: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 1 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR.....	502
Abbildung 4-68: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 2 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR.....	503
Abbildung 4-69: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR.....	503

**Abbildungsverzeichnis (Anhang 4 G)**

Anhang 4-G-Abbildung 4-1: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; effektive Dosierungsphase; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio.....	426
Anhang 4-G-Abbildung 4-2: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio .....	427
Anhang 4-G-Abbildung 4-3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten, fehlende Werte wurden imputiert; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio .....	429
Anhang 4-G-Abbildung 4-4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; PP Population; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio .....	430
Anhang 4-G-Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; PP Population; effektive Dosierungsphase; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio.....	431
Anhang 4-G-Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; Completers Population; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio .....	432
Anhang 4-G-Abbildung 4-7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; PP Population; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR.....	435
Anhang 4-G-Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; PP Population; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR.....	436
Anhang 4-G-Abbildung 4-9: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; PP Population; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR .....	437
Anhang 4-G-Abbildung 4-10: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population; effektive Dosierungsphase)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR .....	438
Anhang 4-G-Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population; effektive Dosierungsphase)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR .....	439

Anhang 4-G-Abbildung 4-12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population; effektive Dosierungsphase)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR.....	439
Anhang 4-G-Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (PP Population; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD .....	441
Anhang 4-G-Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; ITT Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR .....	442
Anhang 4-G-Abbildung 4-15: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; ITT Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR.....	443
Anhang 4-G-Abbildung 4-16: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR .....	444
Anhang 4-G-Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR.....	444
Anhang 4-G-Abbildung 4-18: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in Woche 4 bis 18“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD .....	445
Anhang 4-G-Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in Woche 4 bis 18“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges‘ g.....	446
Anhang 4-G-Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; Woche 4 bis 18; ITT Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR .....	447
Anhang 4-G-Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; Woche 4 bis 24; ITT Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR .....	449
Anhang 4-G-Abbildung 4-22: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; Woche 4 bis 24; ITT Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR.....	450
Anhang 4-G-Abbildung 4-23: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 18 (Gesamtscore; ITT Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD .....	451

Anhang 4-G-Abbildung 4-24: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Funktionsfähigkeit; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD....	452
Anhang 4-G-Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD.....	453
Anhang 4-G-Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Angst/Schamgefühl; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD.....	454
Anhang 4-G-Abbildung 4-27: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Ernährung; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD .....	455
Anhang 4-G-Abbildung 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 24 (Gesamtscore; PP Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD .....	460
Anhang 4-G-Abbildung 4-29: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 24 (Score der Domäne Funktionsfähigkeit; PP Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD....	464
Anhang 4-G-Abbildung 4-30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 24 (Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; PP Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD.....	468
Anhang 4-G-Abbildung 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 24 (Score der Domäne Angst/Schamgefühl; PP Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD....	472
Anhang 4-G-Abbildung 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 24 (Score der Domäne Ernährung; PP Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD.....	476
Anhang 4-G-Abbildung 4-33: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 4 bis 18 (Score für die Gesamtzufriedenheit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD .....	477
Anhang 4-G-Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 4 bis 18 (Score für die Gesamtzufriedenheit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges‘ g.....	478
Anhang 4-G-Abbildung 4-35: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Wirksamkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD .....	479
Anhang 4-G-Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Wirksamkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges‘ g.....	480

Anhang 4-G-Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD.....	481
Anhang 4-G-Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges‘ g.....	482
Anhang 4-G-Abbildung 4-39: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) in Woche 4 bis 18“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD .....	483
Anhang 4-G-Abbildung 4-40: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) in Woche 4 bis 18“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges‘ g .....	484
Anhang 4-G-Abbildung 4-41: (Subgruppenanalyse) Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung (ITT Population; Kaplan Meier Kurven) .....	544
Anhang 4-G-Abbildung 4-42: (Subgruppenanalyse) Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke (ITT Population; Kaplan Meier Kurven) .....	553

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AE-QoL	Angioedema-Quality of Life
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (adverse event of special interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce (ehemals AMIS)	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of covariance
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
C1-INH	Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor)
C4	Komplement 4 (complement 4)
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases
eDiary	Elektronisches Tagebuch (electronic diary)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensionen
EQ-5D-5L	European Quality of Life – 5 Dimensionen, 5 Level
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAE	Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)
HBV	Hepatitis B Virus

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IU	Internationale Einheit (international unit)
IxRS	Interaktives (Web/Voice)-Response-System
KI	Konfidenzintervall
LLN	Normwertuntergrenze (lower limit of normal)
LS	Least Squares
LS MD	Least Squares Mean Difference
Max	Maximum
MCID	Minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinically Important Difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n. d.	Nicht durchgeführt
NE	Nicht abschätzbar (not estimable)
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
P-gp	P-Glykoprotein
PP	Per Protokoll
PT	Preferred Term
QD	Einmal täglich (quaque die)
QoL	Lebensqualität (quality of life)
QTcF	QT-Intervall korrigiert nach Fridericia (QT interval corrected by Fridericia's formula)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SERPING-1	Serpin Family G Member 1
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (treatment emergent adverse event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Normwertobergrenze (upper limit of normal)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### **4 Modul 4 – allgemeine Informationen**

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

#### **4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4**

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

##### **Fragestellung**

Berotalstat (ORLADEYO®) ist zugelassen für erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) [1]. Die entsprechende Zulassung durch die europäische Kommission erfolgte am 30.04.2021 [2].

Das vorliegende Nutzenbewertungsdossier dient der Bestimmung des medizinischen Nutzens von Berotalstat bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren, welche für eine routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des HAE geeignet sind. Berotalstat ist der erste nur einmal täglich anzuwendende orale Inhibitor von Plasmakallikrein zur routinemäßigen Prophylaxe von HAE-Attacken.

Am 02.04.2020 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt (Beratungsanforderung 2020-B-011). Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für das vorliegende Anwendungsgebiet eine routinemäßige-Prophylaxe mit Komplement 1 Esterase Inhibitoren (complement 1 esterase inhibitor, C1-INH) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Berotalstat bestimmt [3].

Die Bestimmung des medizinischen Nutzens wird anhand der randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie APeX-2 (NCT03485911) sowie der ebenfalls randomisierten placebokontrollierten supportiven Phase-III-Studie APeX-J (NCT03873116) vorgenommen. Ziel der Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosierungen (110 mg Berotalstat und 150 mg Berotalstat) des Plasmakallikrein Inhibitors Berotalstat in der Prävention von Attacken bei Patienten  $\geq 12$  Jahren mit HAE. Die Dosierung Berotalstat 110 mg ist nicht Bestandteil der europäischen Zulassung, es wird daher auf eine weitere Darstellung der Ergebnisse des Berotalstat 110 mg-Arms innerhalb dieses Dossiers verzichtet [4]. Die Studien APeX-2 und APeX-J wurden aufgrund ihrer Ähnlichkeit und der identischen Fragestellung in Form einer Meta-Analyse zusammengefasst. Da im Rahmen der Studien APeX-2 und APeX-J kein Vergleich gegenüber der durch den G-BA bestimmten zVT C1-INH durchgeführt wurde, hat BioCryst eine systematische Recherche nach für einen indirekten Vergleich mit der Meta-Analyse der Studien APeX-2 und APeX-J in Frage kommenden Studien zur zVT durchgeführt, um Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen von Berotalstat zu ermöglichen. Es konnten keine für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.5), so dass der Zusatznutzen für Berotalstat als nicht belegt einzustufen ist. Für die Beurteilung des medizinischen Nutzens wird auf die Meta-Analyse der Studien APeX-2 und APeX-J zurückgegriffen.

## Datenquellen

Die dargestellte empirische Evidenz beruht auf den Ergebnissen einer Meta-Analyse der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten und parallelen Phase-III-Studien APeX-2 (Abbildung 4-2) und APeX-J (Abbildung 4-3).

Die Studien bestehen jeweils aus drei Teilen:

- Teil 1: Verblindete kontrollierte Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und bestätigte HAE-Attacken), Tag 1 bis Tag 168 (Woche 24); randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT)-Phase
- Teil 2: Verblindete Evaluierung der Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und bestätigte HAE-Attacken), Woche 24 bis Woche 48 (APeX-2) bzw. Woche 52 (APeX-J)
- Offene Langzeitevaluierung der Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen), Woche 48 bis zu Woche 240 (Woche 144 in den USA) (APeX-2) bzw. Woche 52 bis Woche 104 (APeX-J)

Die Patienten wurden für den Teil 1 im Verhältnis 1:1:1 verblindet auf die Behandlungsarme Berotralstat 110 mg (APeX-2: 41 Patienten; APeX-J: 6 Patienten), Berotralstat 150 mg (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 7 Patienten) und Placebo (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 6 Patienten) randomisiert. Beginnend mit Teil 2 wurden die Patienten des Placebo-Arms in einer zweiten Randomisierung im Verhältnis 1:1 verblindet auf die beiden Therapiearme Berotralstat 110 mg und Berotralstat 150 mg verteilt. Bereits in Teil 1 mit Berotralstat behandelte Patienten erhielten weiterhin dieselbe Dosierung wie in Teil 1. Der Teil 3 wurde als Langzeitevaluierung der Sicherheit von Berotralstat als offene Studie fortgeführt, in deren Rahmen alle Patienten die zulassungsrelevante Dosierung von 150 mg Berotralstat erhielten. Für dieses Dossier relevant ist jeweils die 24-wöchige RCT-Phase (Teil 1) der Studien APeX-2 und APeX-J der Dosierung 150 mg. Die Dosierung Berotralstat 110 mg ist nicht Bestandteil der europäischen Zulassung, es wird daher auf eine weitere Darstellung der Ergebnisse des Berotralstat 110 mg-Arms innerhalb dieses Dokuments verzichtet [4].

Alle folgenden Angaben beziehen sich dementsprechend auf Teil 1 der Studien.

Als Datenquelle für dieses Dossier dient für beide Studien der jeweilige Interims-Studienbericht nach Beendigung der abgeschlossenen RCT-Phase Teil 1: für die Studie APeX-2 mit Datenschnitt vom 09.05.2019 [5; 6] sowie für die Studie APeX-J mit Datenschnitt vom 06.12.2019 [7]. Die Studien APeX-2 und APeX-J wurden in Form einer Meta-Analyse zusammengefasst, welche die Grundlage für die Bestimmung des medizinischen Nutzens bildet. Die Studien APeX-2 und APeX-J ließen sich auch im Rahmen einer systematischen Suche in den relevanten Studienregistern identifizieren.

Da im Rahmen der Studien APeX-2 und APeX-J kein Vergleich gegenüber der durch den G-BA bestimmten zVT C1-INH durchgeführt wurde, hat BioCryst eine systematische Recherche nach für einen indirekten Vergleich in Frage kommenden Studien zur zVT durchgeführt. Es konnten keine für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien identifiziert werden. Keine der bei der Recherche initial identifizierten Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT bietet eine hinreichende Ähnlichkeit mit den Phase-III-Studien APeX-2 und APeX-J mit Berotralstat in Bezug auf Studiendesign, Endpunkterhebung und Vergleichstherapie. So wurden die Studien zur zVT C1-INH beispielsweise mit einem Cross-Over-Design durchgeführt, während die Studien APeX-2 und APeX-J ein paralleles Design aufwiesen. Die Auswertung des primären Endpunktes der HAE-Attackenrate erfolgte in den Studien zur zVT C1-INH intraindividuell, in dem die Ergebnisse des Patienten unter Behandlung mit C1-INH mit denjenigen während der Behandlung mit Placebo verglichen wurden. Das parallele Design der Studien APeX-2 und APeX-J ließ hingegen einen direkten Vergleich der parallel verlaufenden Gruppen zu. Auch hinsichtlich des Vergleichsarms Placebo gab es zwischen den Studien konzeptionelle Unterschiede: Im Rahmen der Studien APeX-2 und APeX-J mussten Patienten ggf. vorher verwendete prophylaktische Begleitmedikationen vor Studieneinschluss absetzen, in den Studien zur zVT C1-INH durften Patienten diese parallel zu der Studienmedikation weiterhin verwenden. Eine detaillierte Analyse der Studien APeX-2 und APeX-J hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den Studien zur zVT C1-INH erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.1.5.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien orientieren sich an der Zulassung von Berotralstat und sind in Tabelle 4-6 aufgeführt.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beschrieben [8; 9]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch extrahiert und bewertet (siehe Anhang 4-F).

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5 (6) im 5. Kapitel der VerfO des G-BA entsprechen die Studien APeX-2 und APeX-J der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Studien als niedrig eingestuft. Die eingeschlossenen Studien APeX-2 und APeX-J wurden anhand der Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (2010) methodisch charakterisiert. Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-E umfassend dargestellt.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen**

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zusammenfassend dargestellt.

**Mortalität**

Es traten bisher keine Todesfälle innerhalb der Studien APeX-2 und APeX-J auf.

**Morbidität**

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte bezüglich der HAE-Attackenrate – Morbidität

Endpunkt	APeX-2	APeX-J	Meta-Analyse APeX-2 + APeX-J
	Berotrastat 150 mg vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Berotrastat 150 mg vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Berotrastat 150 mg vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat)	Rate Ratio: 0,56 [0,41; 0,78] <b>&lt; 0,001</b>	Rate Ratio: 0,51 [0,33; 0,79] <b>&lt; 0,003</b>	Rate Ratio: 0,54 [0,42; 0,70] <b>&lt; 0,001</b>
Rate der patientenberichteten HAE-Attacken (Attacken/Monat)	Rate Ratio: 0,56 [0,40; 0,77] <b>&lt; 0,001</b>	Rate Ratio: 0,51 [0,33; 0,78] <b>&lt; 0,002</b>	Rate Ratio: 0,54 [0,42; 0,70] <b>&lt; 0,001</b>
Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline der bestätigten HAE-Attacken <b>um mindestens 50 %</b> )	RR: 2,243 [1,234; 4,075] <b>0,008</b>	RR: 7,875 [0,508; 121,960] 0,140	RR: 2,37 [1,32; 4,26] <b>0,004</b>
Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline der bestätigten HAE-Attacken <b>um mindestens 70 %</b> )	RR: 3,250 [1,462; 7,223] <b>0,004</b>	RR: 4,375 [0,250; 76,540] 0,312	RR: 3,32 [1,54; 7,17] <b>0,002</b>
Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline der bestätigten HAE-Attacken <b>um mindestens 90 %</b> )	RR: 2,925 [0,855; 10,007] 0,087	RR: 0,875 [0,020; 38,585] 0,945	RR: 2,61 [0,81; 8,39] 0,109
Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat)	Rate Ratio: 0,61 [0,40; 0,93] <b>0,021</b>	Rate Ratio: 1,19 [0,59; 2,37] 0,630	Rate Ratio: 0,73 [0,51; 1,05] 0,088
Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (Attacken/Monat); <b>peripher</b>	Rate Ratio: 0,42 [0,28; 0,64] <b>&lt; 0,001</b>	Rate Ratio: 0,44 [0,17; 1,12] 0,086	Rate Ratio: 0,42 [0,29; 0,62] <b>&lt; 0,001</b>
Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (Attacken/Monat); <b>laryngeal</b>	Rate Ratio: 0,39 [0,16; 0,97] <b>0,044</b>	Rate Ratio: NE	Rate Ratio: NE

Endpunkt	APeX-2	APeX-J	Meta-Analyse APeX-2 + APeX-J
	Berotalstat 150 mg vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Berotalstat 150 mg vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Berotalstat 150 mg vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (Attacken/Monat)	Rate Ratio: 0,52 [0,34; 0,78] <b>0,002</b>	Rate Ratio: 0,42 [0,24; 0,74] <b>0,003</b>	Rate Ratio: 0,48 [0,35; 0,67] <b>&lt; 0,001</b>
Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken (Dosen/Monat)	Rate Ratio: 0,47 [0,30; 0,73] <b>&lt; 0,001</b>	Rate Ratio: 0,49 [0,30; 0,80] <b>0,004</b>	Rate Ratio: 0,48 [0,34; 0,67] <b>&lt; 0,001</b>
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; NE: nicht abschätzbar (not estimable); RR: Relatives Risiko			

### HAE-Attackenrate

Der primäre Endpunkt der Studien APeX-2 und APeX-J war jeweils die Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat). Hierbei handelt es sich um die durch den Patienten in einem elektronischen Tagebuch (electronic diary, eDiary) dokumentierten und durch einen Prüfarzt (APeX-2) bzw. unabhängigen Experten (APeX-J) verifizierten Attacken. Eine Attacke wurde nur als solche eingestuft, wenn entsprechende Schwellungen vorlagen. Neben sichtbaren Schwellungen zählten hierzu auch Symptome der abdominalen Region sowie potenziell tödliche Schwellungen des Mund- und Rachenraums (laryngeale Attacken). Es zeigte sich bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotalstat in beiden Studien eine statistisch signifikant geringere Rate (APeX-2 Rate Ratio: 0,56; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]: [0,41; 0,78];  $p < 0,001$ ; APeX-J Rate Ratio: 0,51; 95 %-KI: [0,33; 0,79];  $p < 0,003$ ) an bestätigten HAE-Attacken pro Monat im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-1). Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien bestätigt das Ergebnis der Einzelstudien (Rate Ratio: 0,54; 95 %-KI: [0,42; 0,70];  $p < 0,001$ ; Abbildung 4-4). Als Sensitivitätsanalyse wurde jeweils die Rate der im eDiary eingetragenen patientenberichteten HAE-Attacken untersucht (Tabelle 4-1). Diese bestätigt die Ergebnisse der Auswertung der bestätigten HAE-Attacken.

### Anteil der Ansprecher

Zusätzlich wurde der Anteil der Ansprecher (definiert als eine relative Reduktion von Baseline in der adjustierten bestätigten monatlichen Rate an HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %) berechnet und dargestellt. Im jeweiligen Studienprotokoll *a priori* festgelegt war die relative Reduktion der monatlichen Rate an HAE-Attacken um  $\geq 50$  %. Die relativen Reduktionen der Ansprechraten um  $\geq 70$  % und  $\geq 90$  % wurden *post-hoc* analysiert und werden ergänzend dargestellt. Bei der prophylaktischen Therapie mit Berotalstat erreichte in der Studie APeX-2 ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine relative Reduktion

der monatlichen Rate an HAE-Attacken um  $\geq 50\%$  als unter Placebo (57,5 vs. 25,0 %; relatives Risiko [RR]: 2,243; 95 %-KI: [1,234; 4,075];  $p = 0,008$ ). In der Studie APeX-J zeigte ein noch höherer Anteil an Patienten eine relative Reduktion der monatlichen Rate an HAE-Attacken um  $\geq 50\%$  (RR: 7,875; 95 %-KI: [0,508; 121,960];  $p = 0,140$ ). Aufgrund der geringen Patientengröße der Studie APeX-J war dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant. In der meta-analytischen Zusammenfassung zeigte sich in Folge jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Berotralstat (RR: 2,37; 95 %-KI: [1,32; 4,26];  $p = 0,004$ ; Abbildung 4-6). Bei einer relativen Reduktion der monatlichen Rate an HAE-Attacken um  $\geq 70\%$  zeigte sich ein ähnliches Bild. Bei der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat in der Studie APeX-2 gab es ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Berotralstat im Vergleich zu Placebo (50,0 vs. 15,0 %; RR: 3,250; 95 %-KI: [1,462; 7,223];  $p = 0,004$ ). In der Studie APeX-J war der Anteil unter Berotralstat numerisch zwar größer, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (28,6 vs. 0 %; RR: 4,375; 95 %-KI: [0,250; 76,540];  $p = 0,312$ ). In der Meta-Analyse war der Unterschied statistisch signifikant (RR: 3,32; 95 %-KI: [1,54; 7,17];  $p = 0,002$ ; Abbildung 4-7). Für die relative Reduktion der monatlichen Rate an HAE-Attacken um  $\geq 90\%$  ergab sich in der Studie APeX-2 ebenfalls ein deutlicher Vorteil für Berotralstat gegenüber Placebo (22,5 vs. 7,5 %; RR: 2,925; 95 %-KI: [0,855; 10,007];  $p = 0,087$ ). In der Studie APeX-J war der Unterschied nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-1). Über beide Studien hinweg zeigte sich in der Meta-Analyse eine höhere, aber nicht statistisch signifikante Chance einer Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 % bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo (RR: 2,61; 95 %-KI: [0,81; 8,39];  $p = 0,1085$ ; Abbildung 4-8).

#### *Moderate oder schwere bestätigte HAE-Attacken*

Die Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken basiert auf der Rate von bestätigten HAE-Attacken und den entsprechenden Eintragungen des Patienten zur Schwere der jeweiligen Attacke im eDiary. Es ergibt sich bei der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo innerhalb der Studie APeX-2 eine statistisch signifikant geringere Rate an moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken pro Monat (Rate Ratio: 0,61; 95 %-KI: [0,40; 0,93];  $p = 0,021$ ). In der Studie APeX-J ist kein statistisch signifikanter Vorteil erkennbar. Basierend auf der Meta-Analyse lässt sich ein Vorteil für Berotralstat erkennen, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (Rate Ratio: 0,73; 95 %-KI: [0,51; 1,05];  $p = 0,0875$ ; Abbildung 4-9) (Tabelle 4-1).

#### *Bestätigte HAE-Attacken nach anatomischer Lage*

Die bei HAE-Attacken auftretenden Schwellungen können sehr unterschiedlicher Natur sein. Hierzu gehören sehr schmerzhafte innere Schwellungen der abdominalen Region oder massive Schwellungen in der Peripherie. Lebensbedrohlich können laryngeale Attacken sein, welche auch die häufigste krankheitsbedingte Todesursache bei HAE-Patienten sind [10]. Die Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage basiert auf der Rate der bestätigten HAE-Attacken sowie den entsprechend im eDiary dokumentierten Symptomen. Die Einordnung der Attacken erfolgte anhand der in Tabelle 4-12 dargestellten Charakterisierungsmerkmalen. Eine prophylaktische Therapie mit Berotralstat führte in der



Studie APeX-2 (Rate Ratio: 0,42; 95 %-KI: [0,28; 0,64];  $p < 0,001$ ) zu einer statistisch signifikant geringeren Rate an peripheren Attacken im Vergleich zu Placebo. Auch in der Studie APeX-J führt eine prophylaktische Therapie mit Berotralstat zu einer vergleichbar geringeren Rate an peripheren Attacken im Vergleich zu Placebo, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (Rate Ratio: 0,44; 95 %-KI: [0,17; 1,12];  $p = 0,086$ ). In der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio: 0,42; 95 %-KI: [0,29; 0,62];  $p < 0,001$ ; Abbildung 4-11). *Post-hoc* wurden laryngeale Attacken als solche Attacken definiert, welche mindestens eines der folgenden Symptome aufwiesen: sichtbare Schwellung des Mundes, Zunge und/oder Lippen; „Kloß im Hals“ (Engegefühl); Schluckbeschwerden; Veränderung der Sprache; Atemschwierigkeiten. Die prophylaktische Therapie mit Berotralstat reduzierte innerhalb der Studie APeX-2 die Rate an laryngealen Attacken statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio: 0,39; 95 %-KI: [0,16; 0,97];  $p = 0,044$ ) (Tabelle 4-1). In der Studie APeX-J traten insgesamt zu wenige laryngeale Attacken auf, weshalb hier weder eine statistische Analyse der Einzelstudie noch eine meta-analytische Zusammenfassung beider Studien möglich war.

### *Akute Behandlungen*

Die akute Behandlung einer HAE-Attacke war definiert als die Verwendung einer für die Behandlung von akuten HAE-Attacken durch die lokalen Behörden zugelassenen Medikation. In beiden Studien zeigte sich sowohl bei der Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (APeX-2 Rate Ratio: 0,52; 95 %-KI: [0,34; 0,78];  $p = 0,002$ ; APeX-J Rate Ratio: 0,42; 95 %-KI: [0,24; 0,74];  $p = 0,003$ ), als auch bei der Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken in Dosen/Monat (APeX-2 Rate Ratio: 0,47; 95 %-KI: [0,30; 0,73];  $p < 0,001$ ; APeX-J: Rate Ratio: 0,49; 95 %-KI: [0,30; 0,80];  $p = 0,004$ ) bei der prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat jeweils eine statistisch signifikant geringere Rate im Vergleich zu Placebo. Auch in der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien bestätigt sich der statistisch signifikante Effekt für die Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (Rate Ratio: 0,48; 95 %-KI: [0,35; 0,67];  $p < 0,001$ ; Abbildung 4-13) und für die Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken in Dosen/Monat (Rate Ratio: 0,48; 95 %-KI: [0,34; 0,67];  $p < 0,001$ ; Abbildung 4-14) (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte bezüglich der Angioödemsymptome – Morbidität

Endpunkt	APeX-2	APeX-J	Meta-Analyse APeX-2 + APeX-J
	<b>Berotalstat 150 mg vs. Placebo LS MD [95 %-KI] p-Wert</b>	<b>Berotalstat 150 mg vs. Placebo LS MD [95 %-KI] p-Wert</b>	<b>Berotalstat 150 mg vs. Placebo LS MD [95 %-KI] p-Wert</b>
Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen	-0,078 [-0,135; -0,020] <b>0,009</b>	-0,127 [-0,259; 0,005] 0,058	-0,09 [-0,14; -0,03] <b>0,001</b>
KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Squares Mean Difference			

Die Anzahl der Tage mit Angioödemsymptomen ist die Summe der Tage in der RCT-Phase an denen während einer bestätigten HAE-Attacke mindestens ein Symptom dokumentiert wurde. Patienten, welche prophylaktisch mit Berotalstat behandelt wurden, hatten in der Studie APeX-2 im Mittel an etwa 10 Tagen weniger Angioödemsymptome im Vergleich zu Placebo (Mittelwert [MW] [Standardabweichung (standard deviation, SD)]: 19,4 [21,50] vs. MW [SD]: 29,2 [24,29]). In der Studie APeX-J betrug der Unterschied im Mittel etwa 35 Tage (MW [SD]: 16,6 [15,86] vs. MW [SD]: 41,5 [26,46]). Der Unterschied war in der Studie APeX-2 statistisch signifikant zugunsten der prophylaktischen Therapie mit Berotalstat gegenüber Placebo (Least Squares Mean Difference [LS MD]: -0,078; 95 %-KI: [-0,135; -0,020]; p = 0,009). In der Studie APeX-J war dieser Unterschied aufgrund der geringen Patientenzahl nicht statistisch signifikant (LS MD: -0,127; 95 %-KI: [-0,259; 0,005]; p = 0,058). In der meta-analytischen Zusammenfassung ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für eine prophylaktische Therapie mit Berotalstat im Vergleich zu Placebo (LS MD: -0,09; 95 %-KI: [0,14; -0,03]; p = 0,001; Abbildung 4-20) (Tabelle 4-2).

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Ableitung des medizinischen Nutzens basierend auf den Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird der im Studienprotokoll *a priori* festgelegte Zeitpunkt der Veränderung von Baseline zu Woche 24 (Ende der RCT-Phase) dargestellt.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte bezüglich des AE-QoL – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt Zeitpunkt	APeX-2	APeX-J	Meta-Analyse APeX-2 + APeX-J
	Berotrastat 150 mg vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Berotrastat 150 mg vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Berotrastat 150 mg vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte) Woche 24	RR: 1,083 [0,750; 1,564] 0,672	RR: 2,571 [0,354; 18,683] 0,351	RR: 1,11 [0,78; 1,60] 0,556
Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Gesamtscore) Woche 24	LS MD: -4,83 [-12,39; 2,74] 0,207	LS MD: -17,26 [-38,68; 4,15] 0,103	LS MD: -6,21 [-13,34; 0,92] 0,088
Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Score der Domäne Funktionsfähigkeit) Woche 24	LS MD: -8,97 [-18,72; 0,78] 0,071	LS MD: -13,26 [-35,97; 9,45] 0,226	LS MD: -9,64 [-18,60; -0,68] <b>0,035</b>
Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage) Woche 24	LS MD: -2,13 [-11,41; 7,15] 0,649	LS MD: -6,12 [-30,56; 18,31] 0,584	LS MD: -2,63 [-11,31; 6,04] 0,552
Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Score der Domäne Angst/Schamgefühl) Woche 24	LS MD: -5,09 [-15,03; 4,85] 0,311	LS MD: -28,21 [-53,57; -2,86] <b>0,033</b>	LS MD: -8,17 [-17,42; 1,08] 0,084
Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Score der Domäne Ernährung) Woche 24	LS MD: -2,57 [-11,68; 6,54] 0,576	LS MD: -7,24 [-36,49; 22,01] 0,591	LS MD: -2,98 [-11,68; 5,71] 0,502
AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); RR: Relatives Risiko			

Der Angioedema-Quality of Life (AE-QoL) ist ein validierter und reliabler Fragebogen, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit wiederholt auftretenden Angioödemem zu erfassen. Der AE-QoL besteht aus einem Gesamtscore und 4 Domänen: Funktionsfähigkeit, Erschöpfung/Gemütslage, Angst/Schamgefühl und Ernährung. In beiden Studien erreichte eine vergleichbare Anzahl an Patienten den minimalen klinisch relevanten Unterschied (Minimal Clinically Important Difference, MCID) von 6 Punkten. Sowohl im Gesamtscore als auch über

die einzelnen Domänen hinweg zeigte sich in den Studien APeX-2 und APeX-J eine Verbesserung gegenüber Baseline. Innerhalb der Studie APeX-J war dies für den Score der Domäne Angst/Schamgefühl statistisch signifikant zugunsten einer prophylaktischen Behandlung von Berotralstat gegenüber Placebo (LS MD: -28,21; 95 %-KI: [-53,57; -2,86];  $p = 0,033$ ). Für den Score der Domäne Funktionsfähigkeit war aufgrund des homogenen und gleichgerichteten Effektes in der Meta-Analyse der Studien APeX-2 und APeX-J der Unterschied insgesamt statistisch signifikant vorteilhaft für eine prophylaktische Behandlung mit Berotralstat gegenüber Placebo (LS MD: -9,64; 95 %-KI: [-18,60; -0,68];  $p = 0,035$ ; Abbildung 4-25) (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der patientenrelevanten Endpunkte bezüglich des TSQM – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt Zeitpunkt	APeX-2	APeX-J	Meta-Analyse APeX-2 + APeX-J
	Berotralstat vs. Placebo LS MD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]	Berotralstat vs. Placebo LS MD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]	Berotralstat vs. Placebo LS MD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Veränderung zu Baseline im TSQM (Score für die Gesamtzufriedenheit) Woche 24	19,2 [3,8; 34,5] <b>0,015</b> 0,4 [-0,1; 0,9]	22,2 [-23,0; 67,3] 0,301 0,8 [-0,3; 2,0]	19,51 [4,98; 34,04] <b>0,009</b> 0,46 [0,01; 0,92]
Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Wirksamkeit) Woche 24	19,1 [3,7; 34,6] <b>0,016</b> 0,3 [-0,1; 0,8]	-2,3 [-36,9; 32,4] 0,888 0,1 [-1,0; 1,2]	15,55 [1,44; 29,66] <b>0,031</b> 0,27 [-0,15; 0,69]

KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Squares Mean Difference; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

Der Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) erfasst die Zufriedenheit eines Patienten mit seiner bzw. ihrer Medikation. Der TSQM besteht aus 14 Items von denen 13 Items aus 3 spezifischen Skalen stammen (Wirksamkeit; Nebenwirkungen; Anwenderfreundlichkeit) sowie einer Skala für die allgemeine Zufriedenheit (Score für die Gesamtzufriedenheit). Für den Score der Gesamtzufriedenheit zeigt sich in der Studie APeX-2 eine statistisch signifikante Veränderung von Baseline zu Woche 24 zugunsten der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat gegenüber Placebo (LS MD: 19,2; 95 %-KI: [3,8; 34,5];  $p = 0,015$ ). In der Studie APeX-J war dieser Effekt numerisch noch deutlicher (LS MD: 22,2; 95 %-KI: [-23,0; 67,3];  $p = 0,301$ ) jedoch nicht statistisch signifikant. Für den Score der Domäne Wirksamkeit konnte in der Studie APeX-2 eine statistisch signifikante Veränderung von Baseline zu Woche 24 zugunsten der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat gegenüber Placebo (LS MD: 19,1; 95 %-KI: [3,7; 34,6];  $p = 0,016$ )

beobachtet werden. In der Studie APeX-J war diese Veränderung nicht statistisch signifikant. Zusammenfassend ergibt sich in der Meta-Analyse der beiden Studien sowohl für den Score für die Gesamtzufriedenheit (LS MD: 19,51; 95 %-KI: [4,98; 34,04];  $p = 0,009$ ; Abbildung 4-29) als auch für den Score der Domäne Wirksamkeit (LS MD: 15,55; 95 %-KI: [1,44; 29,66];  $p = 0,031$ ; Abbildung 4-31) eine statistische signifikante und vorteilhafte Veränderung im Vergleich zu Baseline für eine prophylaktische Behandlung mit Berotralstat gegenüber Placebo (Tabelle 4-4).

### Sicherheit

Die Anwendung von Berotralstat war mit einer allgemein guten Verträglichkeit verbunden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) bei der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo. Am häufigsten wurden in beiden Studien Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, gefolgt von Infektionen und parasitären Erkrankungen beobachtet. Das Auftreten von UE innerhalb dieser Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) befand sich bei der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat auf dem gleichen Niveau wie bei Placebo. Das häufigste UE nach Preferred Term (PT) war Nasopharyngitis, auch hier bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bei der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo. Bei milden UE zeigte sich in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen innerhalb der Studie APeX-2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat. Auch bei schweren UE konnten weder bei der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat (APeX-2: 1 Fall; APeX-J: kein Fall) noch bei Placebo (APeX-2: 4 Fälle; APeX-J: 1 Fall) statistisch signifikante Unterschiede beobachtet werden. Auch bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigte sich die allgemein gute Verträglichkeit. Unter der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat trat in keiner der beiden Studien ein SUE auf, während innerhalb der Studie APeX-2 unter Placebo 3 SUE und in der APeX-J unter Placebo keine Fälle auftraten. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Das gute Sicherheitsprofil von Berotralstat wird insgesamt durch die geringe Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von UE bestätigt. Es kam unter Berotralstat zu einem Therapieabbruch aufgrund eines UE innerhalb der Studie APeX-2, während in der Studie APeX-J keiner der mit Berotralstat behandelten Patienten die Therapie aufgrund von UE abbrach. Unter Placebo kam es in den Studien APeX-2 und APeX-J zu je einem Therapieabbruch aufgrund eines UE

### Sensitivitätsanalysen

Es ergaben sich aus den *a priori* geplanten Sensitivitätsanalysen gemäß Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) für die Endpunkte HAE-Attackenrate, Angioödemsymptome sowie die Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (AE-QoL und TSQM) keine von den Primäranalysen abweichenden Ergebnisse. Die Daten für diese Endpunkte sind somit als robust und belastbar einzustufen.

## Subgruppenanalysen

Aufgrund der geringen Patientenzahl wurden für die Studie APeX-J keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Alle folgenden Angaben beziehen sich daher allein auf die Studie APeX-2.

Es wurden 9 Merkmale auf Effektmodifikationen untersucht: Region (Nordamerika vs. andere); Geschlecht (männlich vs. weiblich); Abstammung (kaukasisch vs. andere); Attackenrate zu Baseline ( $\geq 2$  Attacken/Monat vs.  $< 2$  Attacken/Monat); Altersgruppe ( $< 18$  Jahre vs.  $18 - 65$  Jahre vs.  $> 65$  Jahre); Gewichtskategorie ( $< 78,96$  kg vs.  $\geq 78,96$  kg); Body Mass Index (BMI) ( $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $18,5 - 24,9$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $25,0 - 29,9$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>); vorherige Verwendung von Androgenen (ja vs. nein) und Langzeitprophylaxe vor Randomisierung (ja vs. nein). Bei 9 Endpunkten lag für je ein Merkmal eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert  $< 0,05$ ) vor. Bei 7 der 9 Endpunkte mit einer statistisch signifikanten Interaktion ergab sich für mindestens eines der Subgruppenmerkmale ein statistisch signifikantes Ergebnis, die entsprechenden Ergebnisse werden nachfolgend dargestellt:

Tabelle 4-5: Übersicht der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanten Ergebnissen

APeX-2 Endpunkt Subgruppe (Subgruppenmerkmal)	Berotrastat vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Rate von moderaten oder schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat) Geschlecht (männlich)	Rate Ratio: 0,32 [0,16; 0,62] <b>&lt; 0,001</b>
Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (Attacken/Monat); <b>laryngeal</b> Geschlecht (männlich)	Rate Ratio: 0,11 [0,02; 0,51] <b>0,005</b>
Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung Geschlecht (männlich)	HR: 0,330 [0,146; 0,748] <b>0,008</b>
Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke Geschlecht (männlich)	HR: 0,323 [0,146; 0,717] <b>0,005</b>
Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte) Woche 24 Geschlecht (männlich)	RR: 2,063 [1,066; 3,989] <b>0,031</b>
Veränderung zu Baseline im TSQM (Gesamtscore) Woche 24 Geschlecht (männlich)	LS MD: 31,5 [6,0; 57,0] <b>0,016</b> Hedges' g: 1,0 [0,1; 1,8]

APeX-2 Endpunkt Subgruppe (Subgruppenmerkmal)	Berotralstat vs. Placebo Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Wirksamkeit) Woche 24 Gewichtskategorie (< 78,96 kg)	LS MD: 25,3 [2,2; 48,4] <b>0,032</b> Hedges' g: 0,2 [-0,5; 0,8]
AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Squares Mean Difference; MCID: minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	

#### *Rate von moderaten oder schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat)*

Es zeigte sich für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Rate von moderaten oder schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken pro Monat unter der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant geringere Rate bei Männern (Rate Ratio: 0,32; 95 %-KI: [0,16; 0,62];  $p < 0,001$ ). Bei Frauen lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

#### *Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (laryngeale Attacken)*

Es zeigte sich für die Subgruppe „Geschlecht“ für die Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage pro Monat unter der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant geringere Rate an laryngealen HAE-Attacken bei Männern (Rate Ratio: 0,11; 95 %-KI: [0,02; 0,51];  $p = 0,005$ ). Bei Frauen lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

#### *Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung*

Es zeigte sich für die Subgruppe „Geschlecht“ in der Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung unter der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Männer (Hazard Ratio [HR]: 0,330; 95 %-KI: [0,146; 0,748];  $p = 0,008$ ). Bei Frauen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

#### *Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke*

Es zeigte sich für die Subgruppe „Geschlecht“ in der Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke unter der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikant geringeres Risiko für Männer (HR: 0,323; 95 %-KI: [0,146; 0,717];  $p = 0,005$ ). Bei Frauen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

*Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte)*

Es zeigte sich für die Subgruppe „Geschlecht“ in der Anzahl und dem Anteil der Patienten, welche die MCID (eine Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte) erreichen, unter der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant höhere Chance für Männer die MCID zu erreichen (RR: 2,063; 95 %-KI: [1,066; 3,989];  $p = 0,031$ ). Bei Frauen bestand keine statistisch signifikant höhere Chance.

*Veränderung zu Baseline im TSQM (Gesamtscore)*

Es zeigte sich für die Subgruppe „Geschlecht“ in der Veränderung zu Baseline beim TSQM (Gesamtscore) in Woche 24 unter der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied für Männer (LS MD: 31,5; 95 %-KI: [6,0; 57,0];  $p = 0,016$ ). Bei Frauen wurde ebenfalls eine größere Verbesserung in Woche 24 beobachtet, die Veränderung zu Baseline war jedoch statistisch nicht signifikant.

*Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Wirksamkeit)*

Es zeigte sich für die Subgruppe „Gewichtskategorie“ in der Veränderung zu Baseline beim TSQM (Score der Domäne Wirksamkeit) in Woche 24 unter der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied für Patienten  $< 78,96$  kg (LS MD: 25,3; 95 %-KI: [2,2; 48,4];  $p = 0,032$ ). Für Patienten  $\geq 78,96$  kg wurde ebenfalls eine größere Verbesserung in Woche 24 beobachtet, die Veränderung zu Baseline war jedoch statistisch nicht signifikant.

Der beobachtete statistisch signifikante Unterschied für die Subgruppe „Gewichtskategorie“ ist vermutlich auf einen Zufall zurückzuführen und hat keine Relevanz für die Behandlung mit Berotralstat. In der Subgruppe „Geschlecht“ gab es bei 6 Endpunkten (Rate von moderaten oder schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage [laryngeal], Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung, Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke, Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID des AE-QoL erreichen [Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte] sowie der Veränderung zu Baseline in Woche 24 im TSQM [Gesamtscore]) eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Männliche Patienten schnitten in diesen Endpunkten statistisch signifikant besser ab als weibliche Patienten. Es gibt keine wissenschaftliche Rationale für einen Unterschied in der Funktion eines Kallikrein-Inhibitors zwischen den Geschlechtern und somit hinsichtlich des Therapieeffektes. Tatsächlich ist die stimulierte Kallikrein-spezifische amidolytische Aktivität als Marker der Enzymaktivität zu Baseline bei beiden Geschlechtern ähnlich (Tabelle 4-26). Somit handelt es sich auch hier um einen Zufallseffekt ohne Relevanz für die Therapie mit Berotralstat.



**Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen**

Mit Berotralstat wird erstmals beim HAE eine statistisch signifikante Reduktion in der Attackenrate auch mit Hilfe einer einmal täglich anzuwendenden oralen Langzeit-Prophylaxe erreicht. Dies war bisher nur mittels injizierbarer Arzneimittel möglich. Insbesondere wird die Rate an HAE-Attacken, die einer akuten Behandlung bedurften, gesenkt. Von den potenziell lebensbedrohlichen laryngealen Attacken traten insgesamt nur wenige derartige Attacken auf. Innerhalb der Studie APeX-2 wurden diese Art der mit einer hohen psychischen und physischen Belastung verbundenen HAE-Attacken dennoch statistisch signifikant gesenkt. In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich ebenfalls Vorteile. So ist beispielsweise beim spezifisch zur Beurteilung der Lebensqualität bei Angioödemem entwickelten und validierten Fragebogen AE-QoL sowohl im Gesamtscore als auch in allen Subscores, insbesondere beim Score der Domäne Funktionsfähigkeit, eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline bei einer Prophylaxe mit Berotralstat zu erkennen. Zudem zeigte Berotralstat eine allgemein gute Verträglichkeit bei gutem Sicherheitsprofil.

Insgesamt illustrieren die vorliegenden Daten den medizinischen Nutzen von Berotralstat für die untersuchte Population der Patienten mit HAE ab 12 Jahren.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Dossier dient der Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens von Berotralstat bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren, welche für eine routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des HAE geeignet sind.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Gemäß der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung ergeben sich anhand der relevanten Kriterien zu Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkten und Studiendesign, Studiendauer, Publikationstyp und Studienstatus folgende Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie für die Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien mit der zVT:

Tabelle 4-6: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren, welche für eine routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des HAE geeignet sind	Patientenpopulation abweichend
2	<b>Intervention</b>	Berotrastat nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend
3	<b>Vergleichstherapie</b>	C1-INH nach Maßgabe der jeweiligen Fachinformation oder Placebo <sup>1</sup>	Vergleichstherapie abweichend
4	<b>Endpunkte</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5	<b>Studiendesign</b>	Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extensionsstudien ohne</li> </ul>

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
			Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis-Reduktionsstudien</li> <li>• Nicht-interventionelle Studien</li> <li>• Systematische Reviews</li> <li>• Meta-Analysen</li> <li>• Case Reports; Observational Studies</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> </ul>
6	<b>Studiendauer</b>	≥ 24 Wochen	Studien mit einer kürzeren Behandlungsdauer.
7	<b>Publikationstyp</b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)
8	<b>Studienstatus</b>	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse
<p><sup>1</sup> Eine von der zVT abweichende Vergleichstherapie ist für die Bewertung des medizinischen Nutzens kein Ausschlussgrund. Nur für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens greift dieses Ausschlusskriterium. Placebo wurde als Vergleichstherapie für zur Bewertung des medizinischen Nutzens geeignete Studien als Einschlusskriterium gewählt.</p> <p>HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Tabelle 4-7: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien (Suche nach für einen indirekten Vergleich geeignete Studien mit der zVT)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene und jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren, welche für eine routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des HAE geeignet sind	Patientenpopulation abweichend
2	<b>Intervention</b>	C1-INH nach Maßgabe der jeweiligen Fachinformation	Intervention abweichend
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Placebo	Vergleichstherapie abweichend
4	<b>Endpunkte</b>	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit</li> </ul>	Keine patientenrelevanten Endpunkte

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
5	<b>Studiendesign</b>	Randomisierte kontrollierte Studien	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen</li> <li>• Dosis-Reduktionsstudien</li> <li>• Nicht-interventionelle Studien</li> <li>• Systematische Reviews</li> <li>• Meta-Analysen</li> <li>• Case Reports; Observational Studies</li> <li>• Tierexperimentelle Studien</li> </ul>
6	<b>Studiendauer</b>	≥ 12 Wochen	Studien mit einer kürzeren Behandlungsdauer
7	<b>Publikationstyp</b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar).	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
8	<b>Studienstatus</b>	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
C1-INH: Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor); HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)			

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Es wurden eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT für den Wirkstoff Berotralstat im Vergleich zu der vom G-BA bestimmten zVT sowie eine weitere bibliografische Literaturrecherche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien mit der zVT zu der oben genannten Fragestellung am 27.04.2021 in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und der Cochrane Library durchgeführt.

Es wurde für jede Datenbank eine angepasste Suchstrategie verwendet. Bei der Suche nach RCT für den Wirkstoff Berotralstat im Vergleich zu der vom G-BA bestimmten zVT wurde aufgrund der aus dem Interventionsblock resultierenden geringen Trefferzahl auf einen Indikationsblock sowie einen RCT-Filter verzichtet. Bei der Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien mit der zVT wurde aufgrund der aus dem Interventions- und Indikationsblock resultierenden geringen Trefferzahl auf einen RCT-Filter verzichtet.

Die entsprechenden Suchstrategien für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel sowie nach der zVT sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Eine Suche nach RCT für den Wirkstoff Berotralstat im Vergleich zu der vom G-BA bestimmten zVT sowie eine weitere Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien mit der zVT wurde am 27.04.2021 in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU-CTR und dem ICTRP Search Portal durchgeführt. Zusätzlich wurde für die identifizierten RCT nach Einträgen in Clinical Data (Suchportal der Europäische Arzneimittel-Agentur [European Medicines Agency; EMA]) und dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce; ehemals AMIS) gesucht.

Die entsprechenden Suchstrategien für die einzelnen Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

---

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



Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Webseite des G-BA wurde am 30.04.2021 zu den für dieses Dossier relevanten Studien für den Wirkstoff Berotralstat sowie zu den Studien der zVT zu der oben genannten Fragestellung eine Suche durchgeführt. Das Ergebnis der Suche ist in Abschnitt 4.3.1.1.4 und Abschnitt 4.3.2.1.1.4 dokumentiert.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherchen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungssoftware (Endnote) um etwaige Duplikate bereinigt.

In einem zweiten Schritt wurden die Ergebnisse der in Abschnitt 4.2.3.2 bis 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Einschlusskriterien nach Studien selektiert, die einen Vergleich von Berotralstat mit der zVT ermöglichen. In diesem Schritt wurden auch Studien berücksichtigt, die sich für die Bewertung des medizinischen Nutzens eignen.

Da keine direktvergleichenden Studien mit der zVT identifiziert werden konnten, wurden über eine weitere Suche Studien selektiert, die sich für einen indirekten Vergleich eignen könnten.

Studien, die sich für die Bewertung des medizinischen Nutzens eignen, wurden ebenfalls bei der Selektion von Studien für einen indirekten Vergleich berücksichtigt.

Die Trefferselektion erfolgte anhand des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts von zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Um das Verzerrungspotenzial der Studien APeX-2 und APeX-J zu bewerten, wurden zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend für jeden Endpunkt getrennt entsprechend der Vorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Punkte extrahiert und bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Der Studienbericht der jeweiligen Studie dient hierzu als Grundlage. Das Verzerrungspotenzial wird nach der Bewertung als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse der Studie bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Auf Endpunktebene erfolgte die Bewertung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Vorlage (insbesondere Anhang 4-F) anhand folgender Aspekte:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Der Studienbericht der jeweiligen Studie dient hierzu als Grundlage. Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte als „niedrig“ oder „hoch“ bewertet.

Zusätzlich orientiert sich die Bewertung des Verzerrungspotenzial für jede Studie und jeden Endpunkt nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

##### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Es wurden für das zu bewertende Arzneimittel die Studien APeX-2 und APeX-J identifiziert und als relevant für die Bewertung des medizinischen Nutzens eingeschlossen. Die Dokumentation des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien APeX-2 und APeX-J erfolgt in Abschnitt 4.3.1 und Abschnitt 4.3.2 sowie den zugehörigen Anhängen. Die Bewertung der Studien APeX-2 und APeX-J erfolgt anhand des CONSORT-Statements in Anhang 4-E (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Charts).

---

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

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

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

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

#### Patientencharakteristika

In den relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel APeX-2 und APeX-J werden die Patienten anhand der folgenden Patientencharakteristika näher beschrieben:

Tabelle 4-8: Übersicht Charakterisierung der Studienpopulation

Charakteristika
• Alter (Jahre)
• Altersgruppe (Jahre)
• Geschlecht
• Abstammung
• Ethnie
• Gewicht beim Screening (kg)
• BMI beim Screening (kg/m <sup>2</sup> )
• Anzahl der Patienten mit Normalgewicht, Übergewicht bzw. Fettleibigkeit
BMI: Body Mass Index

Zusätzlich erfolgte eine Charakterisierung anhand der folgenden patientenberichteten Charakteristika:

Tabelle 4-9: Übersicht der patientenberichteten Charakteristika

<b>Patientenberichtete Charakteristika</b>
• Alter bei Symptombeginn (Jahre)
• Zeit seit Symptombeginn (Jahre)
• Alter bei Diagnose (Jahre)
• Zeit seit der Diagnose (Jahre)
• Lokalisation von Schwellungen bei einer HAE-Attacke im letzten Jahr
• Andere übliche Symptome einer HAE-Attacke
• Hatte der Patient jemals eine laryngeale Attacke?
• Jegliche vorherige prophylaktische Behandlung von HAE
• Jegliche Anwendung von C1-INH
• Jegliche Anwendung von Androgenen
• Gründe für das Absetzen der Medikamente (jegliche vorherige prophylaktische Behandlung von HAE)
• Bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline (Attacken/Monat)
• Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen zu Baseline von bestätigten HAE Attacken
• Durchschnittliche amidolytische Aktivität zu Baseline (gesamt, Männer, Frauen)
C1-INH: Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor); HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)

Außerdem wurden die Eigenschaften von bestätigten HAE-Attacken anhand folgender Merkmale erfasst:

Tabelle 4-10: Übersicht der Eigenschaften von bestätigten HAE-Attacken

<b>Eigenschaften von bestätigten HAE-Attacken</b>
• Bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline (Attacken/Monat)
• Anzahl an Symptomen pro HAE-Attacke
• Anzahl an HAE-Attacken für die professionelle Hilfe aufgesucht wurde
• Anzahl an HAE-Attacken, welche die äußere Erscheinung beeinflussen (vom Patienten beurteilt)
• Anzahl an HAE-Attacken, welche die täglichen Aktivitäten beeinflussen (vom Patienten beurteilt)
• Anzahl der HAE-Attacken nach Schweregrad (vom Patienten beurteilt)
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)

**Patientenrelevante Endpunkte***Mortalität*

- Gesamtüberleben

*Morbidität*

- HAE-Attackenrate
  - Rate der bestätigten HAE-Attacken
  - Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %)
  - Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken
  - Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage
  - Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern
  - Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken
  - Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung
- Attackenfreiheit
  - Anzahl und Anteil der Patienten ohne HAE-Attacken über 24 Wochen
  - Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke
- Angioödemsymptome: Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen
- European Quality of Life – 5 Dimensionen visuelle Analogskala (EQ-5D VAS): Veränderung zu Baseline für Woche 4, 8, 12, 18 und 24

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- AE-QoL: Veränderung zu Baseline für Woche 4, 8, 12, 18 und 24 (Gesamtscore und einzelne Domänen)
- TSQM: Veränderung zu Baseline für Woche 4, 8, 12, 18 und 24 (Gesamtscore und einzelne Domänen)
- Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) (Frage 6): Veränderung zu Baseline für Woche 4, 8, 12, 18 und 24

*Sicherheit*

- UE (gesamt, nach SOC sowie nach PT)
- UE gemäß Schweregrad (gesamt, nach SOC sowie nach PT)
- SUE (gesamt, nach SOC sowie nach PT)
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- UE von speziellem Interesse (adverse event of special interest, AESI)

**Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte**

Tabelle 4-11: Übersicht der Endpunkte und Operationalisierungen

<b>Endpunkt</b>	<b>Operationalisierung</b>
<b>Mortalität</b>	
Gesamtüberleben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung der Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsanalyse (Safety Population)</li> </ul>
<b>Morbidität</b>	
HAE-Attackenrate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der bestätigten HAE-Attacken (ITT Population); primärer Endpunkt</li> <li>• Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; ITT Population)</li> <li>• Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)</li> <li>• Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (ITT Population) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Abdominale Attacken</li> <li>○ Periphere Attacken</li> <li>○ Gemischte Attacken</li> <li>○ Laryngeale Attacken</li> </ul> </li> <li>• Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (ITT Population)</li> <li>• Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)</li> <li>• Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung (ITT Population)</li> </ul>
Attackenfreiheit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population)</li> <li>• Zeit bis zu ersten bestätigten HAE-Attacke (ITT Population)</li> </ul>
Angioödemsymptome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (ITT Population)</li> </ul>
EQ-5D VAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung zu Baseline im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (in Woche 4, 8, 12, 18 und 24; ITT Population)</li> </ul>



Endpunkt	Operationalisierung
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
AE-QoL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; ITT Population)</li> <li>Veränderung zu Baseline im AE-QoL für den Gesamtscore und für die 4 Domänen (in Woche 4, 8, 12, 18 und 24; ITT Population)</li> </ul>
TSQM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung zu Baseline für die Gesamtzufriedenheit und für die 3 Domänen (in Woche 4, 8, 12, 18 und 24; ITT Population)</li> </ul>
WPAI (Frage 6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) (in Woche 4, 8, 12, 18 und 24; ITT Population)</li> </ul>
<b>Sicherheit</b>	
UE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE</li> <li>Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>Anzahl der Patienten mit UE (nach PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE von besonderem Interesse (Ausschlag)</li> <li>Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE (gemäß Schweregrad)</li> <li>Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC, Schweregrad 1), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC, Schweregrad 2), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC, Schweregrad 3/4), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>Anzahl der Patienten mit UE (nach PT, Schweregrad 1), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>Anzahl der Patienten mit UE (nach PT, Schweregrad 2), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>Anzahl der Patienten mit UE (nach PT, Schweregrad 3/4), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> SUE</li> <li>Anzahl der Patienten mit SUE (nach SOC), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>Anzahl der Patienten mit SUE (nach PT), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von UE</li> </ul>
<p>AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; MCID: minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>	

Es wurden für das hier vorliegende Dossier die folgenden Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Erfassung der Sicherheit berücksichtigt:

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Die Überlebensrate wird im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst. Hierzu zählten jegliche Todesfälle, die während des Studienzeitraums innerhalb der Studien APeX-2 und APeX-J auftraten.

## **Morbidität**

### ***HAE-Attackenrate***

Aus klinischer Sicht wird das durch C1-INH Defizienz ausgelöste HAE (HAE-C1-INH) durch Episoden von Ödemen (auch bezeichnet als Ödemattacken, Attacken oder HAE-Attacken) charakterisiert [10].

HAE-Attacken innerhalb der Studie APeX-2 werden im Allgemeinen als „Attacken“ bezeichnet, während diese innerhalb der Studie APeX-J als „Angioödem-Events“ bezeichnet werden. Beiden Definitionen liegt die gleiche Datenlage zu Grunde. In beiden Studien wurde den Patienten ein eDiary ausgehändigt, welches alle 24 Stunden unabhängig vom Vorhandensein einer Attacke/eines Events ausgefüllt wurde. HAE-Attacken/Angioödem-Events wurden durch den Prüfarzt bestätigt (APeX-2) bzw. durch den Prüfarzt geprüft und durch einen unabhängigen Experten bestätigt (APeX-J). Die Bewertung der bestätigten HAE-Attacken/Angioödem-Events nach Lokalisation erfolgte bei den beiden Studien anhand identischer Kriterien (Tabelle 4-12). Im Vergleich der Rate Ratio zwischen den Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken bzw. den Experten-bestätigten Angioödem-Events mit den jeweils vom Patienten berichteten HAE-Attacken/Angioödem-Events zeigten sich in beiden Studien nahezu identische Verhältnisse (siehe hierzu im Ergebnisteil des primären Endpunkts: Abschnitt 4.3.1.3.2.1.1).

Es wird daher innerhalb dieser Nutzenbewertung einheitlich die Bezeichnung „bestätigte HAE-Attacken“ bzw. „HAE-Attacke/Attacke“ verwendet. Die Analyse der HAE-Attacken wurde in den Studie APeX-2 und APeX-J wie folgt operationalisiert:

Den Patienten wurde ein eDiary ausgehändigt, welches von den Patienten alle 24 Stunden, unabhängig vom Vorhandensein einer Attacke, ausgefüllt wurde. Sofern der Patient eine Attacke berichtete, wurden zusätzlich folgende Parameter abgefragt:

- Anfang und Ende der Attacke
- Symptome der Attacke
- Anatomische Lage der Attacke (falls zutreffend)
- Schweregrad
- Verwendete Behandlungen und Zeitpunkte der Verabreichung

- Wurde zusätzlich medizinische Hilfe in Anspruch genommen?

Die Patienten mussten das eDiary während der Run-In Phase in der Studie APeX-2 für mindestens 14 Tage bis maximal 56 aufeinanderfolgende Tage nach Screening bzw. an 56 aufeinanderfolgenden Tagen in der Studie APeX-J ausfüllen, damit die notwendige Zahl an HAE-Attacken für den Einschluss in die Studie festgestellt werden konnte. Patienten mussten das eDiary nach der Run-In Phase bis zur Baseline-Visite, während der Studienphase und während der Follow-Up Perioden ausfüllen.

Das Studienpersonal am jeweiligen Standort setzte die eDiarys zum Screening und nach Bedarf während der Studie auf. Patienten wurden angehalten, das eDiary bis auf die Studienvisite in Woche 2 zu jeder Visite mitzubringen. Sobald ein Patient die Studie abbrach oder abschloss, wurde das eDiary zurückgegeben.

Die Studienstandorte hatten in Echtzeit Zugriff auf das eDiary, einschließlich aller Details zu den Attacken. Sollte die Compliance beim Ausfüllen des eDiary zu jeder beliebigen Visite unter 90 % fallen, wurde ein Folgetraining für den betroffenen Patienten angesetzt. Planmäßige Telefonanrufe (Teil 1) stellten das allgemeine Wohlbefinden sowie die Compliance sicher bzw. klärten Schwierigkeiten beim Beschreiben der Attacken oder jegliche anderen Probleme mit dem eDiary auf. Dem Studienpersonal waren Einträge im eDiary untersagt.

Sollte das eDiary aus jeglichen Gründen nicht verfügbar sein, konnte auf ein Papiertagebuch für die Zeit der Nicht-Verfügbarkeit ausgewichen werden. In dieser Zeit musste der Patient nach jeder Attacke den Prüfarzt kontaktieren.

Alle Attacken, welche seit Screening bis zum Abschluss von Teil 1 auftraten, wurden in beiden Studien vom Prüfarzt (oder einem in geeigneter Weise ausgebildeten Beauftragten) anhand ihrer Details im eDiary überprüft. Jede eingetragene Attacke löste eine Mitteilung beim jeweiligen Studienstandort aus. Patienten wurden in der Folge innerhalb von 2 Werktagen zur Überprüfung der Charakteristika dieser Attacke vom Prüfarzt (oder einem in geeigneter Weise ausgebildeten Beauftragten) kontaktiert. Die aus dem eDiary sowie aus dem Gespräch mit dem Patienten gewonnenen Daten unterstützten dem Prüfarzt in beiden Studien bei der Entscheidung, die patientenberichtete Attacke als HAE-Attacke zu verifizieren oder zu verwerfen. In der Studie APeX-J erfolgte nach der Entscheidung des Prüfarztes hinsichtlich der Bestätigung der HAE-Attacke die finale Verifizierung (Bestätigung oder Ablehnung) durch einen unabhängigen Experten. Damit eine Attacke zur Attackenrate zu Baseline zählte, mussten die folgenden Kriterien erfüllt sein:

1. Die Attacke trat während der Run-In Phase (14 bis 56 Tage nach Screening [APeX-2] bzw. 56 Tage nach Screening [APeX-J], beginnend mit dem Tag des Screenings) auf.
2. Es handelt sich um eine einzelne Attacke; daher folgt per Definition der Beginn einer neuen Attacke nicht innerhalb von 48 Stunden auf das Ende der vorherigen Attacke.

3. Die Attacke musste behandelt werden, brauchte eine ärztliche Versorgung oder wurde basierend auf dem Tagebucheintrag des Patienten als funktionseinschränkend eingestuft. Kann der Patient seine täglichen Aktivitäten nicht ohne Einschränkungen durchführen (z. B. beschreibt der Patient eine mindestens geringe Einschränkung in seinen täglichen Aktivitäten während der HAE-Attacke), wird dies als funktionseinschränkend definiert.
4. Die Attacke muss als Symptom Schwellungen aufweisen. Schwellungen als Symptom beinhalten neben sichtbaren Schwellungen auch Symptome der oropharyngealen und abdominalen Region, welche auf innere Schwellungen hinweisen.
5. Die Attacke wurde anderweitig vom Prüfarzt als eine HAE-Attacke bestätigt (APeX-2) bzw. musste von einem unabhängigen Experten als eine HAE-Attacke bestätigt werden (APeX-J).

Sobald ein Patient zwei derartige Attacken hatte, konnte dieser an Tag 28 oder danach in der Run-In Phase in die Studie eingeschlossen und auf seine Studienmedikation randomisiert werden; Patienten mit mehr als drei derartigen Attacken konnten an Tag 14 oder danach in die Studie eingeschlossen und auf die Studienmedikation randomisiert werden.

Ursprünglich waren 96 (APeX-2) bzw. 24 (APeX-J) für die Behandlung geeignete Patienten für den Erhalt der Studienmedikation (Berotralstat oder Placebo) in Teil 1 geplant:

- Gruppe 1 (APeX-2: n = 32; APeX-J: n = 8): Berotralstat 110 mg (oral, einmal täglich [quaque die; QD]) für 24 Wochen
- Gruppe 2 (APeX-2: n = 32; APeX-J: n = 8): Berotralstat 150 mg (oral, QD) für 24 Wochen
- Gruppe 3 (APeX-2: n = 32; APeX-J: n = 8): Placebo (oral, QD) für 24 Wochen

Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen wurde nach HAE-Attackenrate von Screening bis Randomisierung ( $\geq 2$  Attacken/Monat vs.  $< 2$  Attacken/Monat) stratifiziert. Diese Stratifizierungs-Attackenrate war unterschiedlich von der Attackenfrequenz bezüglich der Eignung zur Studienteilnahme und der HAE-Attackenrate zu Baseline (Erfassungszeitraum: Screening bis zur ersten Dosis der Studienmedikation).

Die Attacken eines Patienten wurden jeweils in Übereinstimmung mit dem individuellen Behandlungsplan des entsprechenden Arztes des Patienten behandelt.

Während des Teil 1 der Studie wurden Visiten in Woche 2, 4, 8, 12, 18 und 24 durchgeführt.

#### *Rate der bestätigten HAE-Attacken*

Nach erfolgter Randomisierung beurteilte der Prüfarzt bzw. der unabhängige Experte die patientenberichteten Attacken im Hinblick auf die Verifizierung oder Verwerfung als HAE-Attacke, wobei alle Attacken Symptome einer Schwellung aufweisen mussten. Neben sichtbaren Schwellungen zählten hierzu auch Symptome, die den Mund- und Rachenraum

betrafen, sowie Symptome der abdominalen Region, welche auf innere Schwellungen hinwiesen.

Als Sensitivitätsanalyse erfolgte in beiden Studien die Auswertung in der Per Protokoll (PP) Population (Patienten der Safety Population [alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben], welche keine bedeutende Abweichung vom Protokoll aufwiesen) sowie in der Completers Population (Patienten der ITT Population, welche den Teil 1 der Studie abgeschlossen haben). Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse erfolgte die Analyse für die ITT und die PP Population während der effektiven Dosierungsphase (Tag 8 bis zur ersten Dosis in Teil 2 [Tag 168]). Des Weiteren wurden Sensitivitätsanalysen in der ITT Population zusätzlich mit dem Einschluss von Daten nach Abbruch sowohl mit als auch ohne Imputation der fehlenden Werte durchgeführt. Ergänzend wurde außerdem für die Studie APeX-2 eine Tipping Point Analyse durchgeführt.

#### *Rate der patientenberichteten HAE-Attacken*

Als weitere Sensitivitätsanalyse werden die vom Patienten berichteten Attacken ausgewertet. Diese entsprechen den Einträgen im eDiary vor der Bewertung durch den Prüfarzt bzw. den unabhängigen Experten.

#### *Anteil der Ansprecher (definiert als eine relative Reduktion von Baseline in adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %)*

Die für die Ermittlung des Anteils der Ansprecher verwendete adjustierte bestätigte HAE-Attackenrate nutzte zusätzlich zum Kriterium der Schwellungen (3. Anforderung, siehe oben) die ersten zwei Anforderungen (1. und 2. Anforderung, siehe oben) aus der Screeningphase.

Die relative Reduktion wurde wie folgt kalkuliert:

$$\frac{\text{Relative Reduktion}}{\text{Attackenrate zu Baseline} - \text{adjustierte bestätigte HAE-Attackenrate unter Behandlung}} \times 100 \%$$

Ein Patient galt als Ansprecher, wenn die relative Reduktion der monatlichen Rate an HAE-Attacken  $\geq 50 \%$  betrug. Höhere Ansprechraten von  $\geq 70 \%$  und  $\geq 90 \%$  wurden *post-hoc* analysiert. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte zusätzlich die Auswertung in der PP Population

#### *Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken*

Die Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken basierte auf der Rate an bestätigten HAE-Attacken und den entsprechenden Eintragungen des Patienten zur Schwere der jeweiligen Attacke im eDiary.

*Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage*

Die Bestimmung der anatomischen Lage in die Kategorien abdominale Attacken, gemischte Attacken, periphere Attacken und laryngeale Attacken basierte auf den im eDiary dokumentierten Symptomen und wurde anhand der nachfolgenden Tabelle 4-12 zugeordnet:

Tabelle 4-12: Einstufung von HAE-Attacken anhand der patientenberichteten Symptome

<b>Abdominale Attacken</b>	<b>Gemischte Attacken</b>	<b>Periphere Attacken (inklusive Schwellungen von Haut und Atemwegen)</b>	<b>Laryngeale Attacken</b>
<p>Symptome mussten <u>ausschließlich</u> den in dieser Spalte genannten Symptome entsprechen: <u>Innere Schwellungen oder Symptome einer internen Schwellung im Abdomen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Übelkeit</li> <li>• Abdominale Beschwerden</li> <li>• Krämpfe (kolikartige Schmerzen)</li> <li>• Erbrechen</li> <li>• Abdominalschmerzen</li> <li>• Durchfall <sup>1</sup></li> </ul>	<p>Zwingend <math>\geq 1</math> Symptom der linken <u>und</u> der rechten Spalte (Charakteristika der abdominalen und peripheren Attacken)</p>	<p>Symptome mussten <u>ausschließlich</u> den in dieser Spalte genannten entsprechen: <u>Sichtbare Schwellungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesicht/Kopf</li> <li>• Nacken (äußere Schwellungen)</li> <li>• Beine, Gesäß/Genitalien</li> <li>• Augen</li> <li>• Arme</li> <li>• Füße</li> <li>• Bauch (außen)</li> <li>• Mund/Zunge/Lippen</li> <li>• Hände</li> <li>• Brust/Rücken</li> <li>• Gelenke</li> <li>• Rosa Ring auf der Haut (Erythema marginatum)</li> </ul> <p><u>Innere Schwellungen oder Symptome von inneren Schwellungen in den Atemwegen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kloß oder Engegefühl im Hals</li> <li>• Stimmveränderung</li> <li>• Schwierigkeiten beim Schlucken</li> <li>• Schwierigkeiten beim Atmen</li> </ul>	<p>Symptome können aus den Angaben in mehr als einer der vorherigen Spalten stammen: <u>Sichtbare Schwellungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mund</li> <li>• Zunge</li> <li>• Lippen</li> </ul> <p><u>Innere Schwellungen oder Symptome von inneren Schwellungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kloß im Hals (Engegefühl)</li> <li>• Schwierigkeiten beim Schlucken</li> <li>• Stimmveränderungen</li> <li>• Schwierigkeiten beim Atmen</li> </ul>
<p><sup>1</sup> Durchfall, Erythema marginatum, Kopfschmerzen und/oder Ermüdung alleine oder in Kombination ohne andere Symptome von Schwellungen oder inneren Schwellungen waren nicht ausreichend, um als bestätigte HAE-Attacke in Betracht gezogen zu werden.</p> <p>Anmerkung: Kopfschmerzen und Ermüdungssymptome konnten durch den Patienten ausgewählt werden, zählten jedoch nicht als Symptome einer patientenberichteten oder bestätigten HAE-Attacke.</p> <p>HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)</p>			

Die potenziell lebensbedrohlichen laryngealen Attacken wurden *post-hoc* als eine Attacke definiert, die mindestens eines der folgenden Symptome aufwies:

- Sichtbare Schwellung des Mundes, der Zunge und/oder der Lippen
- „Kloß im Hals“ (Engegefühl)
- Schwierigkeiten beim Schlucken
- Stimmveränderungen
- Schwierigkeiten beim Atmen

*Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern; Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken; Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung*

Die akute Behandlung einer HAE-Attacke war definiert als die Verwendung einer für die Behandlung von akuten HAE-Attacken durch die lokalen Behörden zugelassenen Medikation. Hierzu zählten: Icatibant, aus Plasma gewonnenes C1-INH, Ecallantid oder rekombinantes C1-INH. Cinryze<sup>®</sup> zur Behandlung einer akuten HAE-Attacke ist in diesem Zusammenhang eine erlaubte Medikation. Die tatsächlich eingenommenen Akutmedikationen können den Charakteristika der Studien APeX-2 (Tabelle 4-26) bzw. APeX-J (Tabelle 4-27) entnommen werden.

*Statistische Auswertung der HAE-Attackenrate*

Die statistische Berechnung der HAE-Attackenrate basierte auf einer negativen binomialen Regression. Für das allgemeine Modell wurde die Anzahl der bestätigten HAE-Attacken als abhängige Variable verwendet, die Behandlung wurde als fester Effekt definiert, die bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline wurde als Kovariate bestimmt. Der Logarithmus der Dauer der Behandlung wurde als Offset-Variable verwendet.

Die Berechnung des Hazard Ratios und weitere dazugehörige Berechnungen wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als festem Effekt durchgeführt.

Wenn ein Patient die Studie abbrach, so wurde eine Attacke, die innerhalb von 24 Stunden nach Studienabbruch eintrat, noch für die Berechnung der Attackenrate herangezogen und die 24 Stunden zählten zum Behandlungszeitraum.

Für die Imputation der fehlenden Werte bei der Rate der bestätigten HAE-Attacken einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten wurde eine multiple Imputation verwendet. Zusätzlich wurde eine Tipping Point Analyse durchgeführt. Es erfolgte die Multiplikation der imputierten Attackenrate mit dem Faktor  $\delta$ . Der Tipping Point wurde als der Wert von  $\delta$  geschätzt, welcher die Analyse von statistisch signifikant zu statistisch nicht signifikant verändern würde. Dies zeigte, um wie viel größer die Rate der Attacken der fehlenden Werte als erwartet hätte sein müssen, um das Ergebnis der Analyse zu beeinflussen.

Die Bestimmung von RR, Odds Ratio (OR) und absoluter Risikoreduktion (ARR) erfolgte mittels Vierfeldertafel. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), erfolgte entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen.

#### *Patientenrelevanz des Endpunktes HAE-Attackenrate*

Am 02.04.2020 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 AM-NutzenV statt (Beratungsanforderung 2020-B-011; [3]). Im Rahmen des Beratungsgesprächs wurden insbesondere folgende Endpunkte hinsichtlich der Morbidität als patientenrelevant eingeschätzt, welche auch im Rahmen der Bewertung der HAE-Attacken in den Studien APeX-2 und APeX-J erhoben wurden:

- Ödeme/Schwellungen, Larynxödem
- Dyspnoe
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- Schmerzen
- HAE-Attacken, Dauer der HAE-Attacken

Dementsprechend ist die Erfassung von HAE-Attacken in der hier vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevant anzusehen [3]. In den Studien APeX-2 und APeX-J wird die Anzahl an HAE-Attacken pro Patient als Rate der bestätigten HAE-Attacken sowie als Sensitivitätsanalyse als Rate der patientenberichteten HAE-Attacken ausgewertet. Zusätzlich wird die Zeit bis zur ersten HAE-Attacke dargestellt.

Die Lokalisation von HAE-Attacken wurde nach anatomischer Lage in abdominale, periphere und gemischte Attacken gegliedert. Laryngeale Attacken wurden *post-hoc* basierend auf den vom Patienten eingetragenen und für eine laryngeale Attacke typischen Symptomen ausgewertet (siehe Tabelle 4-12). Das Auftreten derartiger Attacken oder Symptome ist mit einer hohen psychischen Belastung und möglicherweise fatalem Ausgang verbunden.

#### ***Attackenfreiheit***

Zu den Zielen einer Langzeitprophylaxe des HAE gehören das Vermeiden von Ersticken, die Verhinderung von Attacken, die Reduktion der Krankheitsaktivität (Häufigkeit, Schweregrad und Dauer der Attacken) und schlussendlich die Normalisierung der Lebensqualität [10]. Innerhalb der Studien APeX-2 und APeX-J wurde der Aspekt der Verhinderung von Attacken in Form des Endpunktes „Attackenfreiheit“ untersucht und wie folgt operationalisiert.

- Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen
- Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke



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

#### *Statistische Auswertung der Attackenfreiheit*

Die Bestimmung von RR, OR und ARR erfolgte mittels Vierfeldertafel. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), erfolgte entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen.

Das Hazard Ratio und dazugehörige Berechnungen wurden mittels Cox-Regression mit Behandlung als festen Effekt berechnet.

Als Sensitivitätsanalyse erfolgte die Auswertung in der ITT Population während der effektiven Dosierungsphase (Tag 8 bis zur ersten Dosis in Teil 2 [Tag 168]).

#### *Patientenrelevanz des Endpunktes Attackenfreiheit*

Die Verhinderung von Attacken ist gemäß Leitlinie wie zuvor ausgeführt eines der Therapieziele einer Langzeitprophylaxe von HAE, dementsprechend wird der Endpunkt Attackenfreiheit als patientenrelevant angesehen.

#### *Angioödemsymptome*

Der Endpunkt Angioödemsymptome wurde in den Studien APeX-2 und APeX-J wie folgt operationalisiert:

- Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen

Die Anzahl der Tage mit Angioödemsymptomen ist die Summe der Tage, an denen während der Erfassungsphase mindestens ein Symptom während einer bestätigten HAE-Attacke dokumentiert wurde.

#### *Statistische Auswertung der Angioödemsymptome*

Für das allgemeine Modell basierte die Berechnung auf einem Analysis of covariance (ANCOVA) Modell mit bestätigten HAE-Attacken zu Baseline und der Behandlung als festen Effekten. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte die Auswertung in der ITT Population während der effektiven Dosierungsphase (Tag 8 bis zur ersten Dosis in Teil 2 [Tag 168]) sowie in der PP Population.

#### *Patientenrelevanz des Endpunktes Angioödemsymptome*

Gemäß der Position des G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs sind bei der vorliegenden Indikation unter anderem (siehe Endpunkt zur HAE-Attackenrate) Ödeme/Schwellungen als patientenrelevante Endpunkte anzusehen [3]. Innerhalb der Studien APeX-2 und APeX-J wird dies mit Hilfe des Endpunktes Angioödemsymptome reflektiert.

### ***EQ-5D VAS***

Die Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgte innerhalb der Studien APeX-2 und APeX-J mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life – 5 Dimensionen, 5 Level (EQ-5D-5L) Fragebogens. Der EQ-5D-5L ist ein etablierter und validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes und wird indikationsübergreifend eingesetzt. Für dieses Dossier relevant ist die VAS des EQ-5D, welche wie folgt operationalisiert wurde:

- Veränderung des Gesundheitszustandes zu Baseline gemäß EQ-5D VAS in Woche 4, 8, 12, 18 und 24

Die EQ-5D VAS erfasst den vom Patienten selbst berichteten Gesundheitszustand über eine 20 cm lange vertikale visuelle Analogskala. Die Skala umfasst einen Bereich von 0 bis 100, wobei 0 für „schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ und 100 für „bester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ steht.

#### *Statistische Auswertung des Endpunktes EQ-5D VAS*

Die statistische Berechnung der Veränderung zu Baseline erfolgte mittels Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM). Für das allgemeine Modell mit HAE-Attackenrate zu Baseline wurden der VAS Score zu Baseline, die Behandlungsgruppe, die Visite und eine Interaktionsvariable aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte gesetzt. Der Patient ging als zufälliger Effekt in das Modell ein.

#### *Patientenrelevanz des Endpunktes EQ-5D VAS*

Gemäß der Position des G-BA im Beratungsgespräch zu Berotralstat kann die EQ-5D VAS als Endpunkt der Kategorie Morbidität als patientenrelevant berücksichtigt werden [3]. Die EQ-5D VAS wurde über den Verlauf der Studien zu mehreren Zeitpunkten erhoben. Somit ist es möglich, die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes im Vergleich zu Baseline zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten zu quantifizieren. Eine Reduktion in der Symptomatik spiegelt sich in einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes wider. Die EQ-5D VAS ist dementsprechend als patientenrelevant anzusehen.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien APeX-2 und APeX-J anhand der Fragebögen AE-QoL und TSQM sowie mittels der Frage 6 des WPAI (Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit?) über die gesamte Studiendauer des Teil 1 erfasst.

#### ***AE-QoL***

Der AE-QoL ist ein validiertes zuverlässiges Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit wiederholt auftretenden Angioödemem [11].

Der AE-QoL besteht aus einem Gesamtscore und den folgenden 4 Domänen:

- Funktionsfähigkeit (functioning)
- Erschöpfung/Gemütslage (fatigue/mood)
- Angst/Schamgefühl (fears/shame)
- Ernährung (food or nutrition)

Tabelle 4-13: Dimensionen und Items des AE-QoL (Englisch)

<b>Dimension</b>	<b>Item</b>
Functioning	1. Impairment of work
	2. Impairment of physical activity
	3. Impairment of spare time activities
Fatigue/mood	4. Impairment of social relations
	6. Difficulties of falling asleep
	7. Waking up during the night
	8. Feeling tired during the day
	9. Difficulties in concentrating
	10. Feeling downhearted
Fears/shame	12. Feeling burdened at having swellings
	13. Fear of new suddenly appearing swellings
	14. Fear of increased frequency of swellings
	15. Ashamed to visit public places
	16. Embarrassed by the appearance of swellings
	17. Fear of long-term negative drug effects
Nutrition	5. General limitations in foods and eating
	11. Limitations in the selection of food and beverages
Total score	Items 1 to 17
AE-QoL: Angioedema-Quality of Life	

Jedes vom Patienten ausgefüllte Item erhält je nach gewählter Antwort einen Punktwert (0 = nie, 1 = selten, 2 = gelegentlich, 3 = oft und 4 = sehr oft). Der AE-QoL Gesamtscore und die Scores der einzelnen Domänen wurden mit folgender Formel berechnet:

$$\left( \sum \text{Items} \right) \div \left( \max \sum \text{Items} \right) \times 100$$

$\sum$  Items = Summe der berichteten Items pro Fallbericht

Max  $\sum$  Items = Summe des maximal möglichen Wertes für jede Domäne

Hieraus resultiert eine kalkulierte Spanne von 0 (am besten) bis 100 (am schlechtesten).

Da nur beantwortete Fragen in der Berechnung berücksichtigt werden und es sich bei den kalkulierten Domänen- und Gesamtscores nicht um Rohwerte handelt, sondern eine lineare Transformation auf einer Skala von 0 bis 100 erfolgt, ist die mögliche Beeinflussung der berechneten Scores durch fehlende Items als niedrig einzustufen. Ist jedoch mehr als 1 Item innerhalb einer Domäne unbeantwortet oder sind insgesamt mehr als 25 % der Items (> 4 Items) des gesamten Fragebogens nicht beantwortet, sollte der AE-QoL nicht ausgewertet werden. Patienten, die nicht arbeiten, sollen die 1. Frage „Impairment of work“ nicht beantworten. Sofern dies die einzige Frage ist, die nicht beantwortet wurde, kann der Score für die Domäne der Funktionsfähigkeit (functioning) dennoch berechnet werden.

Eine Veränderung um mindestens 6 Punkte gilt als MCID für den AE-QoL und wird daher dementsprechend zur Analyse dieses Endpunktes verwendet [12]:

- Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; ITT Population)
- Veränderung des AE-QoL zu Baseline für den Gesamtscore und jeweils für die 4 Domänen (in Woche 4, 8, 12, 18 und 24; ITT Population)

#### *Statistische Auswertung des Endpunktes AE-QoL*

Die Bestimmung von RR, OR und ARR erfolgte mittels Vierfeldertafel. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), erfolgte entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen.

Die statistische Berechnung der Veränderung zu Baseline erfolgte mittels MMRM. Für das allgemeine Modell mit HAE-Attackenrate zu Baseline wurden der AE-QoL zu Baseline, die Behandlung, die Visite und eine Interaktionsvariable aus Visite und Behandlung als feste Effekte gesetzt. Der Patient ging als zufälliger Effekt in das Modell ein.

Als Sensitivitätsanalyse erfolgte die Auswertung in der PP Population.

#### *Patientenrelevanz des Endpunktes AE-QoL*

Gemäß der Position des G-BA im Beratungsgespräch zu Berotralstat handelt es sich beim AE-QoL um ein für die Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit HAE geeignetes Instrument [3]. Der AE-QoL wurde spezifisch zur Beurteilung der Lebensqualität bei Angioödemem entwickelt und Patienten mit HAE waren Bestandteil der

Population, welche zur Validierung des Fragebogens herangezogen wurde [11]. Im Rahmen der Publikation von Weller *et al.* wurde die Entwicklung des AE-QoL beschrieben und eine umfassende Validierung des AE-QoL durchgeführt. Auf Basis von 110 Angioödem-Patienten wurden beim AE-QoL eine vierdimensionale Struktur (siehe Tabelle 4-13) sowie eine valide Gesamtscore identifiziert. Alle vier Domänen (Funktionsfähigkeit [functioning]; Erschöpfung/Gemütslage [fatigue/mood]; Angst/Schamgefühl [fears/shame]; Ernährung [food]) zeigten eine gute interne Konsistenz mit einem Cronbachschen Alpha von  $> 0,8$ . Test-Retest offenbarten eine gute Reliabilität des Gesamtscores und der Scores der Domänen. Das Geschlecht wie auch die vom Patienten selbst eingeschätzte Krankheitsaktivität wurden als Prädiktor des AE-QoL Gesamtscore identifiziert. Zusammenfassend ist der AE-QoL ein kurzes, valides und verlässliches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Angioödem-Patienten [11]. In einer weiteren Publikation von Weller *et al.* wurde anhand von 278 Patienten die MCID bestimmt und mit 6 Punkten angegeben [12].

Eine Verbesserung innerhalb des AE-QoL und somit eine Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen.

### **TSQM**

Der TSQM wurde entwickelt, um die Zufriedenheit eines Patienten mit einer Medikation zu erfassen [13]. Der TSQM besteht aus 14 Items von denen 13 Items aus 3 spezifischen Skalen stammen sowie einer Skala für die allgemeine Zufriedenheit (Gesamtzufriedenheit):

- Gesamtzufriedenheit
- Wirksamkeit
- Nebenwirkungen
- Anwenderfreundlichkeit

Das Item 4 besteht aus der dichotomen Frage mit den Antwortmöglichkeiten ja oder nein, ob der Patient als Folge der Einnahme der Medikation eine Nebenwirkung erfahren hat. Für jede Skala erfolgte die Kalkulation eines Skalengesamtwertes mit einer Transformation in einen Bereich von 0 bis 100. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Zufriedenheit.

Die Operationalisierung war für alle Skalen:

- Veränderung zu Baseline (in Woche 4, 8, 12, 18 und 24; ITT Population)

Tabelle 4-14: Fragenliste des TSQM (Englisch) aus [13]

Item No.	TSQM Item
1	How satisfied or dissatisfied are you with the ability of the medication to prevent or treat your condition?
2	How satisfied or dissatisfied are you with the way the medication relieves your symptoms?
3	How satisfied or dissatisfied are you with the amount of time it takes the medication to start working?
4	As a result of taking this medication, do you currently experience any side effects at all?
5	How bothersome are the side effects of the medication you take to treat your condition?
6	To what extent do the side effects interfere with your <u>physical</u> health and ability to function (i.e., strength, energy levels, etc.)?
7	To what extent do the side effects interfere with your <u>mental</u> function (i.e., ability to think, learning, stay awake, etc.)?
8	To what degree have medication side effects affected your overall satisfaction with the medication?
9	How easy or difficult is it to use the medication in its current form?
10	How easy or difficult is it to plan when you will use the medication each time?
11	How convenient or inconvenient is it to take the medication as instructed?
12	Overall, how confident are you that taking this medication is a good thing for you?
13	How certain are you that the good things about your medication outweigh the bad things?
14	Taking all things into account, how satisfied or dissatisfied are you with this medication?
<sup>1</sup> These items are scaled on a 7-point bipolar scale from “extremely dissatisfied” to “extremely satisfied”. <sup>2</sup> Item #4 is a dichotomous response option with a conditional skip to Item #9. TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	

### Statistische Auswertung des Endpunktes TSQM

Die statistische Berechnung der Veränderung zu Baseline erfolgte mittels MMRM. Für das allgemeine Modell mit HAE-Attackenrate zu Baseline wurden der TSQM zu Baseline, die Behandlung, die Visite und eine Interaktionsvariable aus Visite und Behandlung als feste Effekte gesetzt. Der Patient ging als zufälliger Effekt in das Modell ein.

### Patientenrelevanz des Endpunktes TSQM

Der TSQM wurde anhand von 567 Patienten validiert, die aus einer longitudinalen Panel-Studie zu chronischen Erkrankungen rekrutiert wurden [13]. Da HAE auch zu den chronischen Erkrankungen zählt, ist hier aus Sicht von BioCryst eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Validierung auf die hier vorliegende Patientenpopulation gegeben. In der Studie von Atkinson *et al.* konnten über eine Faktoranalyse 3 spezifische Faktoren identifiziert werden, welche 75,6 % der Gesamtvarianz erklären: Nebenwirkungen (4 Items, 28,4 %, Cronbachsches Alpha = 0,87); Wirksamkeit (3 Items, 24,1 %, Cronbachsches Alpha = 0,85) und Anwenderfreundlichkeit (3 Items, 23,1 %, Cronbachsches Alpha = 0,87). Eine zweite Faktoranalyse zu eher allgemeinen Fragen resultierte in einem Score für die Gesamtzufriedenheit (3 Items, 79,1 %, Cronbachsches Alpha = 0,85). Diese 4 Skalen zeigten

insgesamt gute psychometrische Eigenschaften [13]. Beim TSQM handelt es sich um eine psychometrisch aussagekräftige und valide Messung der wesentlichen Patientenzufriedenheit mit einer Medikation [13].

Die Zufriedenheit eines Patienten mit der Behandlung ist gerade bei einer prophylaktischen Behandlung von großer Bedeutung, da für einen entsprechenden Behandlungserfolg ein großes Maß an Compliance bezüglich der Einnahme notwendig ist. Durch eine hohe Zufriedenheit des Patienten mit der Behandlung kann dies sichergestellt werden und somit ist der TSQM als patientenrelevant anzusehen. Eine hohe Zufriedenheit des Patienten ist ein geeignetes Maß für einen Therapieerfolg und somit einer Verbesserung der Lebensqualität, gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der TSQM daher als patientenrelevant einzuschätzen.

### **WPAI (Frage 6)**

Der WPAI ist ein validierter und zuverlässiger Fragebogen, um den Einfluss einer Erkrankung auf die Arbeitsproduktivität und die täglichen Aktivitäten zu messen [10]. Der WPAI besteht aus 6 Fragen:

- Frage 1: Sind Sie zurzeit berufstätig (bezahlte Arbeit)?
- Frage 2: Wie viele Stunden Arbeitszeit haben Sie wegen Ihrer gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen versäumt?
- Frage 3: Wie viele Stunden Arbeitszeit haben Sie in den letzten sieben Tagen aus anderen Gründen wie z. B. Urlaub, Feiertage, Zeit zur Teilnahme an dieser Studie versäumt
- Frage 4: Wie viele Stunden haben Sie in den letzten sieben Tagen tatsächlich gearbeitet?
- Frage 5: Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Produktivität bei der Arbeit ausgewirkt?
- Frage 6: Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit?

Als patientenrelevant im Sinne der Nutzenbewertung wird lediglich die Frage 6 eingestuft, daher beziehen sich alle weiteren Ausführungen nur auf diese Frage. Die Bewertung der Frage 6 erfolgt durch Einkreisen des zutreffenden Wertes auf einer 11 Punkte Skala von 0 bis 10, wobei 0 für „gesundheitliche Probleme hatten keine Auswirkung auf meine normalen täglichen Aktivitäten“ und 10 für „gesundheitliche Probleme haben mich völlig an meinen normalen täglichen Aktivitäten gehindert“ steht.

Für dieses Dossier relevant ist die Auswertung der Frage 6, die wie folgt in den Studien APeX-2 und APeX-J operationalisiert wurde:

- Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) „Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit?“ (in Woche 4, 8, 12, 18 und 24; ITT Population)

#### *Statistische Auswertung des Endpunktes WPAI*

Die statistische Berechnung der Veränderung zu Baseline erfolgte mittels MMRM. Für das allgemeine Modell mit HAE-Attackenrate zu Baseline wurden der WPAI Score zu Baseline, die Behandlungsgruppe, die Visite und eine Interaktionsvariable aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte gesetzt. Der Patient ging als zufälliger Effekt in das Modell ein.

#### *Patientenrelevanz des Endpunktes WPAI (Frage 6)*

Im Rahmen des Beratungsgespräches zu Berotraltat stellt die im Rahmen des WPAI mittels Frage 6 erhobene Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die Erkrankung einen patientenrelevanten Aspekt hinsichtlich der Lebensqualität dar [3]). Daher ist die Frage 6 des WPAI geeignet, Daten zur Lebensqualität zu erheben, und ist somit gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant einzuschätzen.

#### **Sicherheit**

Die UE wurden in beiden Studien gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.1 kodiert.

Die Einteilung gemäß Schweregrad erfolgte anhand der von der Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) erstellten „Adult Toxicity Table“ [20]: Grad 1 (mild), Grad 2 (moderat), Grad 3/4 (schwer/lebensbedrohlich). Wurden bei einem Patienten mehrere Ereignisse beobachtet, die demselben PT zugeordnet werden konnten, so wurde das gemäß DMID schwerste und vom Prüfarzt als stärkstes mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehende Ereignis dem PT zugeordnet.

Mehrfach auftretende Ereignisse (pro Patient oder SOC) werden nur einmal pro Patient gezählt. Für die Zusammenfassung basierend auf dem Schweregrad wurde das schwerste Ereignis gewählt.

Die Operationalisierung der Sicherheit war wie folgt:

- Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE
- Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten



- Anzahl der Patienten mit UE (nach PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
- Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE von besonderem Interesse (Ausschlag)
- Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE (gemäß Schweregrad)
- Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC, Schweregrad 1), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
- Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC, Schweregrad 2), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
- Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC, Schweregrad 3/4), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
- Anzahl der Patienten mit UE (nach PT, Schweregrad 1), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
- Anzahl der Patienten mit UE (nach PT, Schweregrad 2), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
- Anzahl der Patienten mit UE (nach PT, Schweregrad 3/4), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
- Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  SUE
- Anzahl der Patienten mit SUE (nach SOC), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
- Anzahl der Patienten mit SUE (nach PT), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten
- Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von UE

Als prädefinierter Endpunkt UE von besonderem Interesse galten Ausschläge (Rash) im Zusammenhang mit der Studienmedikation oder bedingt durch die Studienmedikation. Nicht-schwerwiegende behandlungsbedingte Ausschläge wurden als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse angesehen. Es wurden jegliche Ausschläge unabhängig vom Schweregrad oder vermutetem Zusammenhang mit der Studienmedikation dokumentiert.

Im Allgemeinen sind UE definiert als solche, die zum Zeitpunkt der ersten Dosis oder während der weiteren Dosierung mit der Studienmedikation auftraten, sowie bis zu 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis.

### *Patientenrelevanz des Endpunktes Sicherheit*

Die Sicherheit eines Arzneimittels ist per se als patientenrelevant einzustufen. Eine Reduktion von UE und SUE entspricht gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV einer Verringerung von Nebenwirkungen und ist somit ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von

---

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

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

Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Die dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel APeX-2 und APeX-J sind aufgrund ihres Studiendesigns, der Studienpopulation sowie der patientenrelevanten Endpunkte vergleichbar und werden daher in Form einer Meta-Analyse zusammengefasst. Beiden Studien liegen ein weitestgehend übereinstimmendes Protokoll und statistischer Analyseplan (SAP) zugrunde und sie sind in ihrem grundlegenden Design identisch. So gleichen sich die Behandlungsarme, die Indikation und die Hypothesenstellung. Auch die Patientenkollektive sind hinreichend vergleichbar, weshalb eine Meta-Analyse dieser Studien methodisch gerechtfertigt ist.

Die Meta-Analyse im vorliegenden Modul 4A basiert auf den aggregierten Daten der Studien APeX-2 und APeX-J. Die Analyse und Darstellung wurde mit der Software R (Version 4.0.3) mit den Paketen „meta“, „metafor“ sowie „grid“ durchgeführt. Alle Analysen erfolgten auf Basis von Modellen mit festen Effekten mit inverser Varianzmethode. Wie im IQWiG Methodenpapier beschrieben, ist ein Modell mit zufälligen Effekten bei weniger als fünf Studien nur bedingt anwendbar [8].

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

---

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

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von Sensitivitätsanalysen. Alle Sensitivitätsanalysen der Studien APeX-2 und APeX-J werden in Anhang 4-G dargestellt und sind in den Übersichtstabellen zu jedem Endpunkt verlinkt (Tabelle 4-35, Tabelle 4-47, Tabelle 4-52, Tabelle 4-56, Tabelle 4-61, Tabelle 4-71, Tabelle 4-79 und Tabelle 4-84).

Für den primären Endpunkt der HAE-Attackenrate erfolgten Sensitivitätsanalysen bezüglich des Umgangs mit fehlenden Werten durch Patienten, welche die Therapie vor Abschluss des Teil 1 abbrachen. Es wurden drei verschiedene Arten der Analyse durchgeführt:

- APeX-2 und APeX-J: Eine Analyse einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten. Hierzu wurde die HAE-Attackenrate bis einschließlich des letzten beobachteten Tages vor Start des Teil 2 berechnet, einschließlich der Daten, welche nach einem Therapieabbruch erfasst wurden.
- APeX-2 und APeX-J: Eine Analyse, einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten, fehlende Werte wurden imputiert, wenn keine Werte erfasst wurden. Für die imputierte Rate der gesamten 24 Wochen Periode wird ein gewichteter Mittelwert aus den beobachteten Daten bis einschließlich des letzten Tages mit Einträgen im eDiary (einschließlich der nach Therapieabbruch erfassten Daten) und der imputierten Rate für die Zeit nach dem Therapieabbruch, für die keine Daten erfasst wurden, gebildet; hierbei wurde eine Gewichtung basierend auf dem Anteil der Tage, für welche Daten erfasst wurden, vs. dem Anteil der Tage, für welche keine Daten erfasst wurden, vorgenommen. Zur HAE-Attackenrate basierend auf dem Anteil der Tage, für welche Daten erfasst wurden, gehörten alle im eDiary dokumentierten Tage, auch wenn diese nach Therapieabbruch erfasst wurden. Die einzige Ausnahme hiervon ist, wenn der Patient eine andere prophylaktische Therapie nach Therapieabbruch begann, in einem solchen Fall wurde nur die Rate bis zum Beginn der anderen prophylaktischen Therapie verwendet.

Für Patienten ohne fehlende Einträge im eDiary war keine Imputation notwendig. Die Rate wurde entsprechend basierend auf allen im eDiary verfügbaren Daten berechnet, einzige Ausnahme war wie bereits erwähnt der Start einer anderen prophylaktischen Therapie.

Die imputierte monatliche Rate unterschied sich, basierend auf der Einschätzung, ob die Daten zufällig oder nicht zufällig fehlten (siehe Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Kriterien zur Einschätzung der fehlenden Daten

Fehlende Daten, welche als „zufällig fehlend“ eingeschätzt wurden	Fehlende Daten, welche als „nicht zufällig fehlend“ eingeschätzt wurden
Folgeeinschätzung, dass Ein- bzw. Ausschlusskriterien nicht erfüllt wurden	Laborabnormalitäten oder unerwünschtes Ereignis
Vorübergehende Erkrankung oder Auftreten einer neuen Erkrankung/von medizinischen Beschwerden/einer Schwangerschaft	Abbruch aufgrund einer QT Verlängerung
Fehlende Compliance mit der Studienmedikation	Abbruch aufgrund eines Ausschlags
Rücknahme der Einverständniserklärung	Empfundenes Fehlen der Wirksamkeit
Andere <sup>1</sup>	Andere <sup>1</sup>
Einstellung der Studie durch den Sponsor <sup>1</sup>	Einstellung der Studie durch den Sponsor <sup>1</sup>
Entscheidung des Prüfarztes <sup>1</sup>	Entscheidung des Prüfarztes <sup>1</sup>
<sup>1</sup> Ein Review der „Einstellung der Studie durch den Sponsor“, „Entscheidung des Prüfarztes“ und „Andere“ erfolgte vor Entblindung von Teil 1 für die Entscheidung, ob die Daten „zufällig“ oder „nicht zufällig“ fehlten.	

Zufällig fehlende Daten wurden basierend auf einer multiplen Imputation berechnet. Diese bestand aus 10 separaten Runden der Imputation, zufällig ausgewählt von den beobachteten Daten anderer Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe, welche den Teil 1 abgeschlossen hatten. Nicht zufällig fehlende Daten wurden basierend auf der medianen Rate des schlechtesten Quartils (z. B. dem Quartil mit der höchsten Attackenrate) unter Berücksichtigung des primären Endpunkts in der jeweiligen Behandlungsgruppe oder der beim Patienten beobachteten Rate über den Zeitraum der verfügbaren Daten, wenn schlechter, berechnet.

- APeX-2: Es wird eine Tipping Point Analyse mit den beobachteten Daten nach Therapieabbruch kombiniert mit den imputierten Daten durchgeführt. Für die Tipping Point Analyse wird jedoch für die Berechnung der Rate der imputierte Teil mit einem Faktor  $\delta$  im aktiven Behandlungsarm multipliziert, der Placebo-Arm beinhaltet keinen solchen Multiplikationsfaktor. Der Tipping Point ist der Wert von  $\delta$  mit dem es zu einer Umkehr des statistisch signifikanten p-Wertes kommt. Der Wert von  $\delta$  zeigt an, um wie viel größer als erwartet die Attackenrate der fehlenden Werte im aktiven Behandlungsarm sein muss, um das Signifikanzniveau von statistisch signifikant auf statistisch nicht signifikant zu verändern.

Weitere Sensitivitätsanalysen bezüglich fehlender Werte umfassten eine Analyse in der PP Population, jenen Patienten, die im Allgemeinen dem Protokoll gefolgt sind (keine bedeutenden Abweichungen). Zusätzlich erfolgte eine Analyse des primären Endpunkts in der Completers Population (Patienten, die den Teil 1 der Studie abgeschlossen hatten).

Als eine ergänzende Analyse wurde die HAE-Attackenrate und der Anteil und Anzahl der Tage an Angioödemsymptomen in der effektiven Dosierungsphase analysiert. Diese Phase begann an Tag 8 und dauerte bis zur ersten Dosis in Teil 2 (Tag 168).

Für den primären Endpunkt der bestätigten HAE-Attacken fand weiterhin eine Sensitivitätsanalyse in Form der Rate an patientenberichteten HAE-Attacken statt. Diese Analyse schließt alle vom Patienten in seinem eDiary dokumentierten HAE-Attacken ein, unabhängig von der externen Bestätigung durch den Prüfarzt bzw. den Experten.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.5).

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

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

Für alle im SAP [14] *a priori* definierten Subgruppen der Studie APeX-2 wurde ein Interaktionstest durchgeführt (siehe Tabelle 4-16). Bei einem p-Wert von  $\leq 0,05$  kann von davon ausgegangen werden, dass ein spezifisches Patientencharakteristikum als Effektmodifikator auf den Therapieeffekt wirkt. Eine Subgruppenanalyse erfolgte nur, sofern die folgenden Voraussetzungen erfüllt waren:

- Wenn die resultierende Subgruppe jeweils mindestens 10 Patienten umfasste.
- Wenn bei binären Ereignissen in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse auftraten.

Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, werden in Anhang 4-G.11 als unveränderter Output der Statistik-Software dargestellt.

Tabelle 4-16: Subgruppenmerkmale und durchgeführte Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal	Subgruppenanalyse
<b>Gemäß SAP [14] <i>a priori</i> definierte Subgruppen:</b>	
Region	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordamerika</li> <li>• Europa (andere)</li> </ul>
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich</li> <li>• Weiblich</li> </ul>
Abstammung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaukasisch</li> <li>• Andere</li> </ul>
Attackenrate zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math> Attacken/Monat</li> <li>• <math>&lt; 2</math> Attacken/Monat</li> </ul>
Altersgruppe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 18</math> Jahre</li> <li>• 18 – 65 Jahre</li> <li>• <math>&gt; 65</math> Jahre</li> </ul>
<b>Zusätzliche Subgruppen, welche <i>post-hoc</i> analysiert wurden:</b>	
Gewichtskategorie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 78,96</math> kg</li> <li>• <math>\geq 78,96</math> kg</li> </ul>
BMI [15]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 18,5</math> kg/m<sup>2</sup> (untergewichtig)</li> <li>• 18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup> (normalgewichtig)</li> <li>• 25,0 – 29,9 kg/m<sup>2</sup> (übergewichtig)</li> <li>• <math>&gt; 30</math> kg/m<sup>2</sup> (fettleibig)</li> </ul>
Vorherige Verwendung von Androgenen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>
Langzeitprophylaxe vor Randomisierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>
BMI: Body Mass Index; SAP: statistischer Analyseplan	

Die Einteilung der Subgruppen des Subgruppenmerkmals „Gewichtskategorie“ basierte auf dem medianen Gewicht aller Studienteilnehmer (ITT Population). Die Einteilung der Subgruppen des Subgruppenmerkmals „BMI“ basierte auf den allgemeinen Gesundheitscharakteristika von Erwachsenen [15].

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da in keinem der Behandlungsarme entsprechende Ereignisse aufgetreten sind. Für die Subgruppenanalyse der Abstammung und des BMI umfasste eine der Subgruppen nicht mindestens 10 Patienten, für die Subgruppenanalyse der Altersgruppe umfassten zwei der drei Subgruppen nicht mindestens 10 Patienten, es erfolgte daher in diesen Fällen keine Subgruppenanalyse. Es wurden keine Subgruppenanalysen für AESI, UE (Grad 3/4) SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und statistisch signifikante Grad 1 UE der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ durchgeführt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Die Studie APeX-J umfasst 7 Patienten im Behandlungsarm Berotralstat 150 mg und 6 Patienten im Behandlungsarm Placebo. Demnach umfasst keine der Subgruppen mindestens 10 Patienten, es erfolgte daher keine Subgruppenanalyse für die Studie APeX-J.

Um herauszufinden, ob bzw. welche Baseline Charakteristika (demographisch und oder krankheitsspezifisch) sich für eine Vorhersage der bestätigten HAE-Attackenrate eignen, erfolgte *post-hoc* eine schrittweise multiple Regressionsanalyse mit den folgenden Baseline Charakteristika:

- Alter
- Vorherige Verwendung von Androgenen
- Attackenrate zu Baseline
- Kategorisierte Attackenrate zu Baseline (< 2 Attacken oder  $\geq$  2 Attacken pro Monat)
- BMI (kg/m<sup>2</sup>)
- BMI Gruppe (übergewichtig, fettleibig oder normalgewichtig)
- Gewicht (kg)
- Gewichtskategorie (< 78,96 kg oder  $\geq$  78,96 kg)
- C1-INH Funktionslevel bei Screening
- Komplement 4 (complement 4, C4) Spiegel bei Screening (< Normwertuntergrenze [lower limit of normal, LLN] oder  $\geq$  LLN)
- Vorherige medikamentöse Prophylaxe innerhalb von 30 Tagen vor Screening



- Abstammung
- Region
- Geschlecht
- Behandlungsgruppe

Für diese Analyse wurde ein univariat negatives binomiales Regressionsmodell für jede Kombination der bestätigten HAE-Attackenrate und dem jeweiligen Baseline Charakteristikum von Interesse als abhängige Variable konstruiert. Der Logarithmus der Behandlungsdauer wurde als Offset-Variable verwendet. Zusätzlich wurde eine schrittweise Selektionsmethode für das finale Modell benutzt: Ein Signifikanzniveau von 20 % galt als Schwellenwert, damit eine Variable dem Modell hinzugefügt wurde, und ein Signifikanzniveau von 15 % war der Schwellenwert, damit eine Variable im Modell verbleibt. Nach einer Prüfung des Akaike Information Criterion von den korrespondierenden univariaten Modellen wurden ein kontinuierlicher BMI und die Gewichtskategorien anstelle ihrer kategorischen Versionen verwendet.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

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

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

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

die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

---

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

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

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

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja / nein)	Sponsor (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BCX7353-101	nein	ja	abgeschlossen	21 Tage	Berotrastat Kapseln  Placebo
BCX7353-103	nein	ja	abgeschlossen	35 Tage	Berotrastat als reiner Wirkstoff in einer Kapsel  Berotrastat als Mischung aus Wirk- und Hilfsstoffen in einer Kapsel  Berotrastat als Mischung aus Wirk- und Hilfsstoffen in einer Kapsel zu einer Mahlzeit
BCX7353-202 (ZENITH-1)	nein	ja	abgeschlossen	16 Tage	Berotrastat 750 mg flüssige orale Formulierung  Berotrastat 500 mg flüssige orale Formulierung  Berotrastat 250 mg flüssige orale Formulierung  Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja / nein)	Sponsor (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BCX7353-203 (APeX-1)	nein	ja	abgeschlossen	28 Tage	Berotrastat 350 mg QD (Teil 1)  Berotrastat 250 mg QD (Teil 2 und Teil 3)  Berotrastat 125 mg QD (Teil 2 und Teil 3)  Placebo  Berotrastat 62,5 mg QD (Teil 2 und Teil 3)
BCX7353-204	nein	ja	laufend	96 Wochen	Berotrastat 150 mg QD
BCX7353-301 (APeX-J)	ja (supportive Zulassungsstudie)	ja	laufend	24 Wochen (Teil 1) Datenschnitt: 06.12.2019 28 Wochen (Teil 2) Datenschnitt: 29.05.2020 52 Wochen (Teil 3) Laufend	Berotrastat 110 mg QD  Berotrastat 150 mg QD  Placebo
BCX7353-302 (APeX-2)	ja	ja	laufend	24 Wochen (Teil 1) Datenschnitt: 09.05.2019 24 Wochen (Teil 2) Datenschnitt: 18.09.2019 192 Wochen (Teil 3) Laufend	Berotrastat 110 mg QD  Berotrastat 150 mg QD  Placebo
QD: einmal täglich (quaque die); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 27.04.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-17 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Eine von C1-INH abweichende Vergleichstherapie ist für die Eignung von Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Berotralstat kein Ausschlussgrund.

Die Studien APeX-2 und APeX-J wurden als Schwesterstudien in Europa, Nordamerika und Asien im Rahmen des Studienprogramms für Berotralstat entworfen. Die Studien sind die ersten umfassenden klinischen Studien zur Bewertung eines oralen Medikaments bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren, welche für eine routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des HAE geeignet sind. Die Studien APeX-2 und APeX-J werden daher im Rahmen dieses Nutzenbewertungsdossiers in ihrer Gesamtheit, inklusive einer zusammenfassenden Meta-Analyse, dargestellt und als relevant zur Beurteilung des medizinischen Nutzens herangezogen.

Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung <sup>1</sup> der Studie
BCX7353-101	A1: Patientenpopulation A6: Studiendauer
BCX7353-103	A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A5: Studiendesign A6: Studiendauer
BCX7353-202 (ZENITH-1)	A1: Patientenpopulation A2: Intervention A6: Studiendauer
BCX7353-203 (APeX-1)	A6: Studiendauer
BCX7353-204 (APeX-S)	A5: Studiendesign
Für die Darstellung des medizinischen Nutzens berücksichtigt:	
BCX7352-302 (APeX-2) <sup>2</sup>	A3: Vergleichstherapie
BCX7352-301 (APeX-J) <sup>2</sup>	A3: Vergleichstherapie
<sup>1</sup> Die Nichtberücksichtigung bezieht sich auf die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Berotralstat im Vergleich mit der zVT C1-INH. <sup>2</sup> Randomisierte kontrollierte doppelblinde Phase-III-Studien, die zur Bewertung und Beschreibung des medizinischen Nutzens geeignet sind. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens ist eine von der zVT C1-INH abweichende Vergleichstherapie kein Ausschlussgrund. C1-INH: Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

**4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

Eine von C1-INH abweichende Vergleichstherapie ist für die Eignung von Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Berotralstat kein Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.3.1.1.1 bezüglich der Relevanz der Studien APeX-2 und APeX-J zur Beurteilung des medizinischen Nutzens).



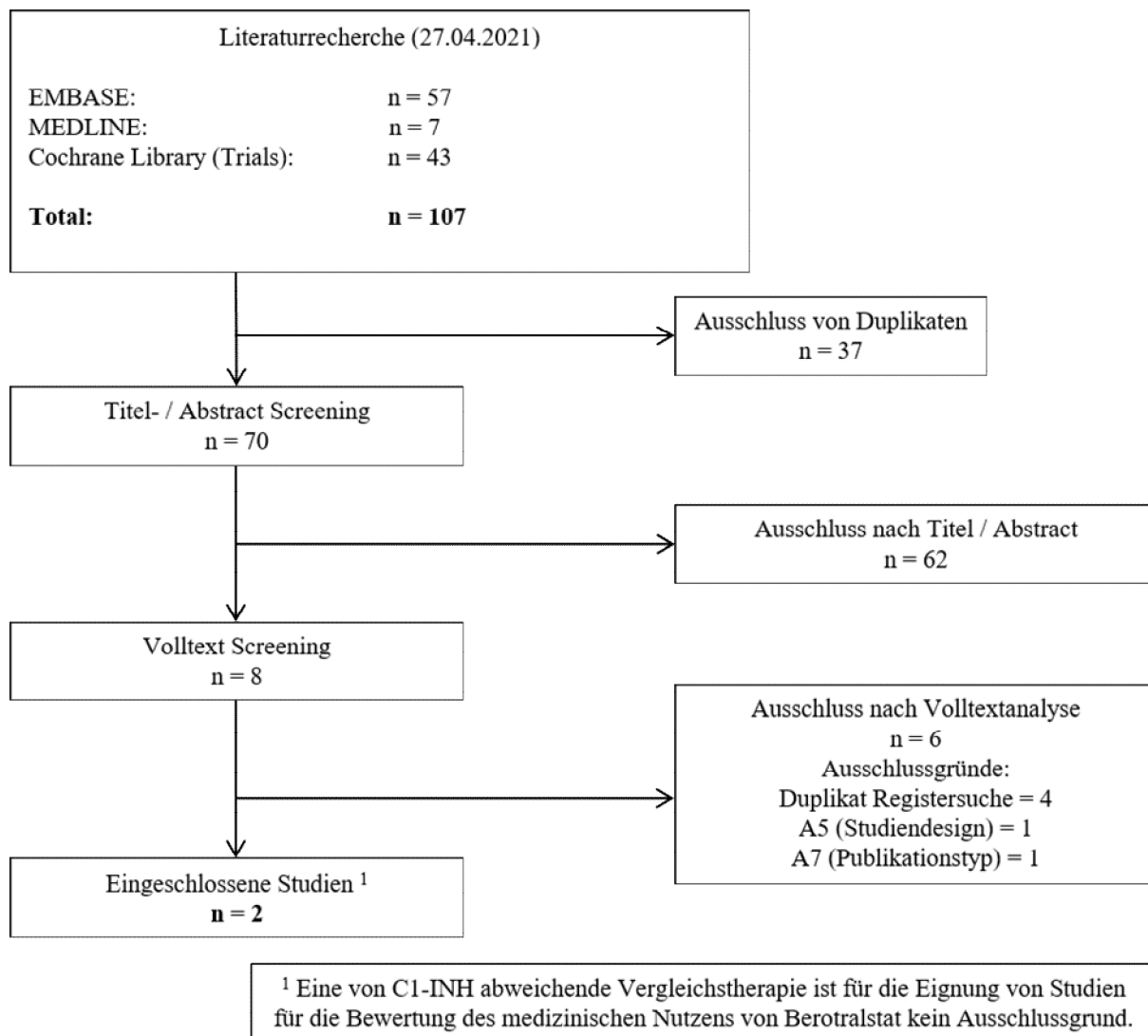


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt wurden 107 Treffer in den Datenbanken erzielt. Es wurden 37 Treffer als Duplikate über das Literaturverwaltungsprogramm ausgeschlossen. Die Bewertung der verbliebenen 70 Treffer erfolgte anhand von Titel und Abstract. Vier Studienregistereinträge, die über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurden, wurden mit der Studienregisterrecherche abgeglichen und ausgeschlossen. Es konnten keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT identifiziert werden. In zwei Publikationen zu zwei Studien wurde Placebo als Vergleichstherapie verwendet; diese Studien wurden zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen. Es handelt sich hierbei um die Primärpublikationen zur Auswertung des Teil 1 der Studien APeX-2 und APeX-J.

**4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-17) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Eine von C1-INH abweichende Vergleichstherapie ist für die Eignung von Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Berotralstat kein Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.3.1.1.1 bezüglich der Relevanz der Studien APeX-2 und APeX-J zur Beurteilung des medizinischen Nutzens).

Tabelle 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a)</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
BCX7353-302 (APeX-2)	Clinicaltrials.gov: NCT03485911 [16] EU-CTR: 2017-003966-29 [17] ICTRP: Euctr2017-003966-29-De [18] Nct03485911 [19]	ja	ja	laufend
BCX7353-301 (APeX-J)	Clinicaltrial.gov: NCT03873116 [20] ICTRP: Jprn-Umin000034869 [21]	ja	ja	laufend
<sup>a</sup> : Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 27.04.2021.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-17) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-20: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
<sup>a</sup> : Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Es konnte keine relevanten Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Information bezieht sich auf den 30.04.2021.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Eine von C1-INH abweichende Vergleichstherapie ist für die Eignung von Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Berotralstat kein Ausschlussgrund (siehe Abschnitt 4.3.1.1.1 bezüglich der Relevanz der Studien APeX-2 und APeX-J zur Beurteilung des medizinischen Nutzens).

Tabelle 4-21: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Placebokontrolliert</b>						
APeX-2 <sup>e</sup>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [16-18]	ja [6]
APeX-J <sup>e</sup>	ja	ja	nein	ja [7]	ja [20; 21]	ja [22]
<sup>a</sup> : Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. <sup>b</sup> : Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. <sup>c</sup> : Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. <sup>d</sup> : Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. <sup>e</sup> : Alle Patienten der Studien APeX-2 und APeX-J konnten bei Bedarf Akutmedikation zur Behandlung von HAE-Attacken verwenden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

Tabelle 4-22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
APeX-2	RCT, doppelblind, multizentrisch, placebokontrolliert, parallel	Patienten mit hereditärem Angioödem	Berotalstat 110 mg (n = 41) Berotalstat 150 mg (n = 40) Placebo (n = 40)	Screeningphase (≤ 10 Wochen, inkl. Run-In Phase von 14 bis 56 Tagen) Behandlungsphase Teil 1: Tag 1 bis Woche 24 (Tag 168) Behandlungsphase Teil 2 (Woche 24 bis Woche 48) Behandlungsphase Teil 3 (Woche 48 bis zu Woche 240 [Woche 144 in den USA])  Datenschnitte: Teil 1 (Datenbanksperre): 09.05.2019  Teil 2 (Datenbanksperre): 18.09.2019  Teil 3 (Langzeitextension)	Erster Patient gescreent: 06.02.2018 Erster Patient randomisiert: 14.03.2018 Erster Patient dosiert: 14.03.2018 Letzter Patient für den Datenschnitt Teil 1 beobachtet: 10.04.2019  57 Studienzentren in 11 Ländern in Nordamerika und Europa (Österreich, Kanada, Tschechische Republik, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Nord-Mazedonien, Rumänien, Spanien, Vereinigtes	<b>Primärer Endpunkt (Teil 1):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der gesamten 24-wöchigen Behandlungsperiode (Tag 1 bis zur ersten Dosis in Teil 2).</li> </ul> <b>Primäre Endpunkte (Teil 2 und Teil 3):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und Anteil der Patienten mit behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE).</li> <li>Anzahl und Anteil der Patienten, welche die Studie aufgrund von TEAE abbrachen.</li> <li>Anzahl und Anteil der Patienten mit schwerwiegenden TEAE.</li> <li>Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 (nach DMID „Adult Toxicity Table“) TEAE.</li> <li>Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 (nach DMID „Adult Toxicity Table“) behandlungsbedingten Laborabweichungen.</li> <li>Anteil der Patienten mit einer behandlungsbedingten, im Zusammenhang mit der Therapie stehenden Nebenwirkung, übereinstimmend mit einem Arzneimittelexanthem.</li> </ul> <b>Sekundäre Endpunkte (Teil 1):</b>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	laufend Königreich, USA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Gesamtscore).</li> <li>• Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen bis einschließlich Woche 24.</li> <li>• Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der effektiven Behandlungsperiode (beginnend mit Tag 8 bis einschließlich der ersten Dosis in Teil 2).</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte (Teil 2 und Teil 3):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Rate der HAE-Attacken.</li> <li>• Langfristigkeit des Ansprechens (Trend der Rate der Attacken über die Zeit).</li> <li>• Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen.</li> <li>• Verwendung einer Medikation zur Behandlung akuter HAE-Attacken.</li> <li>• Abbruch durch ausbleibende Wirksamkeit (nur Teil 2).</li> <li>• Langfristigkeit der AE-QoL Werte.</li> <li>• Langfristigkeit der EQ-5D-5L Werte.</li> <li>• Langfristigkeit der TSQM Werte.</li> <li>• Langfristigkeit der WPAI Werte.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten ohne eine HAE-Attacke über 24 Wochen.</li> </ul>



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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendung einer Medikation zur Behandlung akuter HAE-Attacken über 24 Wochen.</li> <li>• Anteil der Ansprecher definiert als eine mindestens 50 % relative Reduktion von Baseline in der adjustierten Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit einem TEAE.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten, welche die Studie aufgrund von TEAE abbrachen.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit schwerwiegenden TEAE.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 (nach DMID „Adult Toxicity Table“) TEAE.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 (nach DMID Adult Toxicity Table“) behandlungsbedingten Laborabweichungen.</li> </ul> <p><b>Gesundheitsbezogene Endpunkte (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D-5L Ergebnis.</li> <li>• TSQM Ergebnis.</li> <li>• WPAI Ergebnis.</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
APeX-J	RCT, doppelblind, multizentrisch, placebokontrolliert, parallel	Patienten mit hereditärem Angioödem	Berotalstat 110 mg (n = 6) Berotalstat 150 mg (n = 7) Placebo (n = 6)	Screeningphase (bis zu 70 Tage, inkl. Run-In Phase von 56 Tagen beginnend mit der Screening-Visite) Behandlungsphase Teil 1: Tag 1 bis Woche 24 (Tag 168) Behandlungsphase Teil 2 (Woche 24 bis Woche 52) Behandlungsphase Teil 3 (Woche 52 bis zu Woche 104) oder bis Berotalstat kommerziell erhältlich ist  Datenschnitte Teil 1 (Datenbanksperre): 06.12.2019 Teil 2 (Datenbanksperre): 29.05.2020 Teil 3 (Langzeitextension) laufend	Erster Patient gescreent: 27.12.2018  Erster Patient randomisiert: 28.02.2019  Erster Patient dosiert: 28.02.2019  Letzter Patient für den Datenschnitt Teil 1 beobachtet: 15.11.2019  10 Studienzentren in Japan	<b>Primärer Endpunkt (Teil 1):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rate der Experten-bestätigten Angioödem-Events während der Dosierung innerhalb der gesamten 24-wöchigen Behandlungsperiode (Tag 1 bis Tag 168).</li> </ul> <b>Primärer Endpunkt (Teil 2 und Teil 3):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und Anteil der Patienten mit einem TEAE.</li> <li>Anzahl und Anteil der Patienten, welche die Studie aufgrund von TEAE abbrachen.</li> <li>Anzahl und Anteil der Patienten mit schwerwiegenden TEAE.</li> <li>Anzahl und Anteil von Patienten mit Grad 3 oder 4 TEAE.</li> <li>Anzahl und Anteil von Patienten mit Grad 3 oder 4 behandlungsbedingten Laborabweichungen.</li> <li>Anteil der Patienten mit einer behandlungsbedingten, im Zusammenhang mit der Therapie stehenden Nebenwirkung, übereinstimmend mit einem Arzneimittelexanthem.</li> </ul> <b>Sekundäre Endpunkte (Teil 1):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen bis einschließlich Woche 24.</li> <li>Rate der Experten-bestätigten Angioödem-Events während der Dosierung innerhalb der effektiven</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<p>Behandlungsperiode (Beginnend mit Tag 8 bis einschließlich Woche 24).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Gesamtscore).</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte (Teil 2):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abbruch durch ausbleibende Wirksamkeit.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte (Teil 2 und Teil 3):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Rate an Angioödem-Events.</li> <li>• Langfristigkeit des Ansprechens (Trend der Rate der Angioödem-Events über die Zeit).</li> <li>• Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen.</li> <li>• Verwendung einer Medikation zur Behandlung von Angioödem-Events.</li> <li>• Langfristigkeit der AE-QoL Werte</li> <li>• Langfristigkeit der EQ-5D-5L Werte</li> <li>• Langfristigkeit der TSQM Werte</li> <li>• Langfristigkeit der WPAI Werte.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten ohne ein Angioödem-Event innerhalb von 24 Wochen</li> <li>• Rate und Verwendung einer Medikation zur Behandlung von Angioödem-Events über 24 Wochen</li> <li>• Anteil der Ansprecher definiert als eine mindestens 50 %, <math>\geq 70</math> %, und <math>\geq 90</math> %</li> </ul>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind / einfach, verblindet / offen, parallel / cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<p>relative Reduktion von Baseline in der Rate der Experten-bestätigten Angioödem-Events während der Behandlung, verglichen mit der Rate an Experten-bestätigten Angioödem-Events zu Baseline.</p> <p><b>Sicherheitsendpunkte (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit einem TEAE.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten, welche die Studie aufgrund von TEAE abbrachen.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit einem schwerwiegenden TEAE.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 TEAE.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 behandlungsbedingten Laborabweichungen</li> </ul> <p><b>Gesundheitsbezogene Endpunkte (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D-5L Ergebnis.</li> <li>• TSQM Ergebnis.</li> <li>• WPAI Ergebnis.</li> </ul>
<p>AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensionen, 5 Level; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); n: Anzahl der Patienten in der Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); TEAE: behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (treatment emergent adverse event); TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>						

Innerhalb der Studien APeX-2 und APeX-J wurde Berotralstat in den Dosierungen 110 mg und 150 mg eingesetzt. Die Dosierung Berotralstat 110 mg ist nicht Bestandteil der europäischen Zulassung, es wird daher auf eine weitere Darstellung der Ergebnisse zu Berotralstat 110 mg innerhalb dieses Dossiers verzichtet [4].

Die Studien APeX-2 und APeX-J bestehen aus jeweils drei Teilen:

- Teil 1: Verblindete kontrollierte Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und bestätigte HAE-Attacken), Tag 1 bis Tag 168 (Woche 24); RCT-Phase
- Teil 2: Verblindete Evaluierung der Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und bestätigte HAE-Attacken), Woche 24 bis Woche 48 (APeX-2) bzw. Woche 52 (APeX-J)
- Teil 3: Offene Langzeitevaluierung der Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen), Woche 48 bis zu Woche 240 (Woche 144 in den USA) (APeX-2) bzw. Woche 52 bis zu Woche 104 oder bis Berotralstat kommerziell erhältlich ist (APeX-J)

Für dieses Dossier relevant ist die 24-wöchige RCT-Phase (Teil 1) der Studien APeX-2 und APeX-J. Alle folgenden Angaben beziehen sich auf diesen Teil 1 der Studien.

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

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Berotralstat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
APeX-2	<b>Teil 1:</b> 150 mg orale Dosis Berotralstat QD über 24 Wochen	<b>Teil 1:</b> Placebo oral QD über 24 Wochen	Beginnend mit <b>Teil 2</b> am Ende der Woche 24 Visite mit Gabe der Woche 24 Dosis verblieben alle Patienten, welche Berotralstat erhalten hatten, auf jener Dosierung, auf die sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden. Patienten, welche in Teil 1 Placebo erhalten hatten, wurden erneut im Verhältnis 1:1 auf die beiden Berotralstat-Arme randomisiert. Die Behandlung erfolgte erneut über 24 Wochen (oral, QD). Beginnend mit <b>Teil 3</b> am Ende der Woche 48 Visite mit Gabe der Woche 48 Dosis erhielten nach Vorliegen der Teil 1 Ergebnisse alle Patienten die 150 mg Dosis von Berotralstat.
APeX-J	<b>Teil 1:</b> 150 mg orale Dosis Berotralstat QD über 24 Wochen	<b>Teil 1:</b> Placebo oral QD über 24 Wochen	Beginnend mit <b>Teil 2</b> am Ende der Woche 24 Visite mit Gabe der Woche 24 Dosis verblieben alle Patienten, welche Berotralstat erhalten hatten, auf jener Dosierung, auf die sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden. Patienten, welche in Teil 1 Placebo erhalten hatten, wurden erneut im Verhältnis 1:1 auf die beiden Berotralstat-Arme randomisiert. Die Behandlung erfolgte über 28 Wochen (oral, QD). Beginnend mit <b>Teil 3</b> am Ende der Woche 52 Visite mit Gabe der Woche 52 Dosis erhielten nach Vorliegen der Teil 1 Ergebnisse alle Patienten die 150 mg Dosis von Berotralstat.
QD: einmal täglich (quaque die); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)			

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulation (APeX-2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

<b>APeX-2</b>	<b>Berotrastat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT Population</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW (SD)	40,0 (13,98)	44,5 (14,12)
Median	39,0	43,5
Min; Max	12; 69	14; 72
<b>Altersgruppe (Jahre)</b>		
12 – 17 Jahre, n (%)	2 (5,0)	2 (5,0)
18 – 64 Jahre, n (%)	37 (92,5)	35 (87,5)
≥ 65 Jahre, n (%)	1 (2,5)	3 (7,5)
65 – 74 Jahre, n (%)	1 (2,5)	3 (7,5)
<b>Geschlecht</b>		
Männlich, n (%)	17 (42,5)	13 (32,5)
Weiblich, n (%)	23 (57,5)	27 (67,5)
<b>Abstammung</b>		
Asiatisch, n (%)	0 (0)	0 (0)
Schwarz oder Afroamerikaner, n (%)	1 (2,5)	2 (5,0)
Kaukasisch, n (%)	38 (95,0)	37 (92,5)
Andere, n (%)	1 (2,5)	1 (2,5)
<b>Ethnie</b>		
Hispanisch oder Latino, n (%)	2 (5,0)	1 (2,5)
Nicht-Hispanisch oder Latino, n (%)	38 (95,0)	38 (95,0)
Nicht berichtet, n (%)	0 (0)	1 (2,5)
<b>Gewicht beim Screening (kg)</b>		
MW (SD)	87,62 (20,378)	84,87 (21,351)
Median	82,05	77,00
Min; Max	57,5; 149,7	57,3; 134,7
<b>BMI beim Screening (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
MW (SD)	30,35 (6,736)	29,29 (6,816)
Median	28,60	27,80
Min; Max	21,0; 54,1	19,9; 51,0
<b>Anzahl der Patienten mit <sup>1</sup>:</b>		
Normalgewicht, n (%)	8 (20,0)	12 (30,0)
Übergewicht, n (%)	16 (40,0)	14 (35,0)
Fettleibigkeit, n (%)	16 (40,0)	13 (32,5)

<b>APeX-2</b>	<b>Berotrastat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT Population</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>
<sup>1</sup> Die Kategorisierung des BMI erfolgte anhand der CDC berichteten Werte für Erwachsene: < 18,5 kg/m <sup>2</sup> = Untergewicht; 18,5 – 24,9 kg/m <sup>2</sup> = Normalgewicht; 25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> = Übergewicht; ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> = Fettleibigkeit BMI: Body Mass Index; CDC: Center for Disease Control and Prevention; ITT: Intention to treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (standard deviation)		

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Studienpopulation (APeX-J) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

<b>APeX-J</b>	<b>Berotrastat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT Population</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 6</b>
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW (SD)	37,3 (9,05)	42,3 (13,52)
Median	39,0	38,0
Min; Max	21; 49	25; 60
<b>Altersgruppe (Jahre)</b>		
12 – 17 Jahre, n (%)	0 (0)	0 (0)
18 – 64 Jahre, n (%)	7 (100)	6 (100)
≥ 65 Jahre, n (%)	0 (0)	0 (0)
65 – 74 Jahre, n (%)	0 (0)	0 (0)
<b>Geschlecht</b>		
Männlich, n (%)	1 (14,3)	1 (16,7)
Weiblich, n (%)	6 (85,7)	5 (83,3)
<b>Abstammung</b>		
Asiatisch, n (%)	6 (85,7)	6 (100)
Schwarz oder Afroamerikaner, n (%)	0 (0)	0 (0)
Kaukasisch, n (%)	0 (0)	0 (0)
Andere, n (%)	1 (14,3)	0 (0)
<b>Ethnie</b>		
Hispanisch oder Latino, n (%)	1 (14,3)	0 (0)
Nicht-Hispanisch oder Latino, n (%)	6 (85,7)	6 (100)
Nicht berichtet, n (%)	0 (0)	0 (0)
<b>Gewicht beim Screening (kg)</b>		
MW (SD)	56,83 (9,914)	72,77 (15,531)
Median	52,80	65,65
Min; Max	46,9; 73,9	65,65;



APeX-J	Berotrastat 150 mg	Placebo
<b>ITT Population</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 6</b>
<b>BMI beim Screening (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
MW (SD)	22,31 (4,953)	28,30 (5,924)
Median	20,00	26,15
Min; Max	19,5; 33,0	23,1; 37,2
<b>Anzahl der Patienten mit <sup>1</sup>:</b>		
Untergewicht, n (%)	0 (0)	0 (0)
Normalgewicht, n (%)	6 (85,7)	2 (33,3)
Übergewicht, n (%)	0 (0)	2 (33,3)
Fettleibigkeit, n (%)	1 (14,3)	2 (33,3)
<sup>1</sup> Die Kategorisierung des BMI erfolgte anhand der CDC berichteten Werte für Erwachsene: < 18,5 kg/m <sup>2</sup> = Untergewicht; 18,5 – 24,9 kg/m <sup>2</sup> = Normalgewicht; 25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> = Übergewicht; ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> = Fettleibigkeit BMI: Body Mass Index; CDC: Center for Disease Control and Prevention; ITT: Intention to treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (standard deviation)		

Der Berotrastat-Arm und der Placebo-Arm waren hinsichtlich ihrer Charakteristika innerhalb der beiden Studien APeX-2 und APeX-J vergleichbar (Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25).

Tabelle 4-26: Patientenberichtete HAE Baseline Charakteristika (APeX-2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo
<b>ITT Population</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>
<b>Alter bei Symptombeginn (Jahre)</b>		
MW (SD)	11,21 (5,934)	11,03 (8,894)
Median	12,00	10,50
Min; Max	0,5; 21,0	1,0; 55,0
< 12 Jahre, n (%)	18 (45,0)	21 (52,5)
12 – 17 Jahre, n (%)	14 (35,0)	14 (35,0)
18 – 64 Jahre, n (%)	8 (20,0)	5 (12,5)
<b>Zeit seit Symptombeginn (Jahre) <sup>1</sup></b>		
MW (SD)	21,31 (11,773)	22,33 (12,825)
Median	23,00	23,50
Min; Max	1,0; 40,0	0,0; 42,0

<b>APeX-2</b>	<b>Berotralstat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT Population</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>
<b>Alter bei Diagnose (Jahre)</b>		
MW (SD)	18,64 (12,628)	22,13 (12,926)
Median	18,00	21,00
Min; Max	0,5; 67,0	1,0; 57,0
< 12 Jahre, n (%)	10 (25,0)	8 (20,0)
12 – 17 Jahre, n (%)	8 (20,0)	8 (20,0)
18 – 64 Jahre, n (%)	21 (52,5)	24 (60,0)
≥ 65 Jahre, n (%)	1 (2,5)	0 (0)
<b>Zeit seit der Diagnose (Jahre) <sup>2</sup></b>		
MW (SD)	28,74 (13,126)	33,43 (14,016)
Median	26,50	32,50
Min; Max	4,0; 53,0	2,0; 62,0
<b>Lokalisation von Schwellungen bei einer HAE-Attacke im letzten Jahr</b>		
Gesicht/Kopf, n (%)	20 (50,0)	24 (60,0)
Brust/Rücken, n (%)	14 (35,0)	18 (45,0)
Magen/Abdomen, n (%)	39 (97,5)	38 (95,0)
Gesäß/Genitalien, n (%)	31 (77,5)	30 (75,0)
Füße und Beine, n (%)	35 (87,5)	36 (90,0)
Hände und Arme, n (%)	36 (90,0)	37 (92,5)
Gelenke, n (%)	19 (47,5)	17 (42,5)
Hals/Larynx, n (%)	14 (35,0)	21 (52,5)
Zunge/Mund, n (%)	13 (32,5)	14 (35,0)
<b>Andere übliche Symptome einer HAE-Attacke <sup>3</sup></b>		
Übelkeit, n (%)	31 (77,5)	32 (80,0)
Erbrechen, n (%)	27 (67,5)	25 (62,5)
Diarrhoe, n (%)	25 (62,5)	26 (65,0)
Schwierigkeiten beim Atmen, n (%)	12 (30,0)	15 (37,5)
Schwierigkeiten beim Schlucken, n (%)	15 (37,5)	24 (60,0)
Deutliche Ermüdung, n (%)	34 (85,0)	32 (80,0)
Abdominalschmerz, n (%)	39 (97,5)	38 (95,0)
Stimmveränderung, n (%)	9 (22,5)	22 (55,0)
Anderer Schmerz, n (%)	16 (40,0)	15 (37,5)
Kopfschmerzen, n (%)	16 (40,0)	14 (35,0)
Kloß oder Engegefühl im Hals, n (%)	9 (22,5)	23 (57,5)

<b>APeX-2</b>	<b>Berotralstat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT Population</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>
Rosa Ring auf der Haut (Erythema marginatum), n (%)	19 (47,5)	21 (52,5)
Andere, n (%)	10 (25,0)	7 (17,5)
<b>Hatte der Patient jemals eine laryngeale Attacke?</b>		
Ja, n (%)	26 (65,0)	34 (85,0)
Nein, n (%)	14 (35,0)	6 (15,0)
<b>Jegliche vorherige prophylaktische Behandlung von HAE <sup>4</sup>, n (%)</b>	30 (75,0)	29 (72,5)
Androgene, n (%)	21 (52,5)	25 (62,5)
Berinert <sup>®</sup> , n (%)	6 (15,0)	5 (12,5)
Cinryze <sup>®</sup> , n (%)	17 (42,5)	10 (25,0)
Haegarda <sup>™</sup> , n (%)	6 (15,0)	5 (12,5)
Tranexamsäure, n (%)	5 (12,5)	3 (7,5)
Desogestrel, n (%)	1 (2,5)	0 (0)
<b>Jegliche vorherige Anwendung von C1-INH, n (%) <sup>5</sup></b>	21 (52,5)	16 (40,0)
<b>Jegliche vorherige Anwendung von Androgenen, n (%) <sup>6</sup></b>	21 (52,5)	25 (62,5)
<b>Gründe für das Absetzen der Medikamente (jegliche vorherige prophylaktische Behandlung von HAE <sup>3</sup>), n (%)</b>	30 (75,0)	29 (72,5)
Keine Wirksamkeit, n (%)	2 (5,0)	2 (5,0)
UE oder keine Verträglichkeit, n (%)	2 (5,0)	2 (5,0)
Entscheidung über die Erstattung des Medikaments, n (%)	0 (0)	1 (2,5)
Verabreichungsart umständlich, n (%)	2 (5,0)	1 (2,5)
Zugang zum Medikament zu eingeschränkt/schwierig, n (%)	1 (2,5)	1 (2,5)
Bevorzugt reine „Akutbehandlung“, n (%)	4 (10,0)	5 (12,5)
Andere persönliche oder medizinische Gründe, n (%)	19 (47,5)	17 (42,5)

<b>APeX-2</b>	<b>Berotalstat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT Population</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>
<b>Jegliche aktuelle Notfallmedikation für HAE <sup>7</sup></b>	40 (100)	40 (100)
Berinert <sup>®</sup>	12 (30)	13 (32,5)
Cinryze <sup>®</sup>	5 (12,5)	5 (12,5)
Firazyr <sup>®</sup>	30 (75)	30 (75)
Kalbitor <sup>®</sup>	1 (2,5)	0 (0)
Ruconest <sup>®</sup>	4 (10)	2 (5)
Tranexamsäure	0 (0)	1 (2,5)
<b>Prüfarzt-bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline (Attacken/Monat) <sup>8</sup></b>		
N	40	39
MW (SD)	3,062 (1,5560)	2,908 (1,1183)
Median	2,701	3,000
Min; Max	0,86; 6,67	1,27; 6,22
Anzahl von Patienten mit:		
≥ 2 Attacken/Monat, n (%)	30 (75,0)	27 (67,5)
< 2 Attacken/Monat, n (%)	10 (25,0)	12 (30,0)
<b>Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen zu Baseline von bestätigten HAE-Attacken <sup>9</sup></b>		
N	40	39
MW (SD)	0,281 (0,1826)	0,298 (0,1656)
Median	0,237	0,276
Min; Max	0,06; 0,73	0,05; 0,68
<b>Durchschnittliche amidolytische Aktivität zu Baseline (gesamt)</b>		
N	38	39
MW (SD)	8 356 664,2 (3 576 281,17)	7 495 310,7 (3 221 592,53)
Median	8 073 395,0	7 143 219,0
Min; Max	1 063 867; 19 338 816	1 490 067; 19 395 735
<b>Durchschnittliche amidolytische Aktivität zu Baseline (bei Männern)</b>		
N (Männer)	17	13
MW (SD)	8 043 789,0 (3 485 972,63)	8 556 115,9 (4 536 134,94)
Median	7 618 171,0	8 253 590,0
Min; Max	3 192 314; 17 752 299	1 490 067; 19 395 735

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo
ITT Population	N = 40	N = 40
<b>Durchschnittliche amidolytische Aktivität zu Baseline (bei Frauen)</b>		
N (Frauen)	21	26
MW (SD)	8 609 944,1 (3 713 345,71)	6 964 908,2 (2 240 779,15)
Median	8 203 590,0	6 940 052,5
Min; Max	1 063 867; 19 338 816	2 746 743; 11 008 905
<p><sup>1</sup> Die Zeit seit dem Beginn der ersten Symptome wird berechnet aus dem Alter bei Einschluss - Alter zu Beginn der ersten Symptome.</p> <p><sup>2</sup> Die Zeit seit der Diagnose wird berechnet aus dem Alter bei Einschluss - Alter bei Diagnose des HAE.</p> <p><sup>3</sup> Die Antwortmöglichkeiten schließen sich gegenseitig nicht aus. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Antworten pro Kategorie und ergeben daher zusammen möglicherweise nicht 100 %.</p> <p><sup>4</sup> Die Anzahl der Patienten für diese Kategorie entspricht der Anzahl der Patienten, welche die entsprechende Frage beantwortet haben und für die eine Dokumentation im Prüfbogen erfolgte.</p> <p><sup>5</sup> Die Angabe jeglicher Anwendung von C1-INH umfasst: Plasma basierter C1-INH Ersatz (Handelsnamen = Cinryze<sup>®</sup>, Berinert<sup>®</sup>, Haegarda<sup>™</sup>), rekombinanter C1-INH Ersatz (Handelsname = Ruconest<sup>®</sup> [Conestat Alfa] und frisches gefrorenes Plasma.</p> <p><sup>6</sup> Die Angabe jeglicher Anwendung von Androgenen beinhaltet: Oxandrolon, Methyl-Testosteron, Danazol (Handelsname = Danokrin<sup>®</sup>) und Stanozolol.</p> <p><sup>7</sup> Angaben entsprechen dem Status zum Zeitpunkt des Screenings, die Angaben für die einzelnen Medikamente schließen sich möglicherweise nicht gegenseitig aus.</p> <p><sup>8</sup> Die bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline ist definiert als: Erfahrene Gesamtanzahl von bestätigten HAE-Attacken zwischen Screening und erstem Datum/Zeitpunkt der Studienmedikation multipliziert mit 28 geteilt durch (Tag der ersten Dosis - Tag des Screenings + 1),</p> <p><sup>9</sup> Der Anteil von Tagen mit Angioödemsymptomen zu Baseline von bestätigten HAE-Attacken ist definiert als: Erfahrene Gesamtanzahl von Tagen mit HAE-Symptomen von bestätigten HAE-Attacken zwischen Screening und erstem Datum/Zeitpunkt der Studienmedikation multipliziert mit 28 geteilt durch (Tag der ersten Dosis - Tag des Screenings + 1).</p> <p>C1-INH: Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor); HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; SD: Standardabweichung (standard deviation); UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 4-27: Patientenberichtete HAE Baseline Charakteristika (APeX-J) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

APeX-J	Berotrastat 150 mg	Placebo
ITT Population	N = 7	N = 6
<b>Alter bei Symptombeginn (Jahre)</b>		
MW (SD)	19,57 (7,161)	20,00 (15,786)
Median	19,00	20,00
Min; Max	12,0; 31,0	3,0; 40,0
< 12 Jahre, n (%)	0 (0)	2 (33,3)
12 – 17 Jahre, n (%)	3 (42,9)	1 (16,7)
18 – 64 Jahre, n (%)	4 (57,1)	3 (50,0)

<b>APeX-J</b>	<b>Berotrastat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT Population</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 6</b>
<b>Zeit seit Symptombeginn (Jahre) <sup>1</sup></b>		
MW (SD)	8,43 (3,101)	12,17 (10,962)
Median	8,00	9,00
Min; Max	4,0; 12,0	2,0; 32,0
<b>Alter bei Diagnose (Jahre)</b>		
MW (SD)	28,86 (7,734)	30,17 (16,940)
Median	28,00	27,00
Min; Max	16,0; 41,0	8,0; 54,0
< 12 Jahre, n (%)	0 (0)	1 (16,7)
12 – 17 Jahre, n (%)	1 (14,3)	0 (0)
18 – 64 Jahre, n (%)	6 (85,7)	5 (83,3)
≥ 65 Jahre, n (%)	0 (0)	0 (0)
<b>Zeit seit der Diagnose (Jahre) <sup>2</sup></b>		
MW (SD)	17,71 (9,105)	22,33 (11,413)
Median	21,00	21,50
Min; Max	4,0; 26,0	10,0; 37,0
<b>Lokalisation von Schwellungen bei einer HAE-Attacke im letzten Jahr</b>		
Gesicht/Kopf, n (%)	1 (14,3)	3 (50,0)
Brust/Rücken, n (%)	1 (14,3)	4 (66,7)
Magen/Abdomen, n (%)	6 (85,7)	5 (83,3)
Gesäß/Genitalien, n (%)	5 (71,4)	4 (66,7)
Füße und Beine, n (%)	6 (85,7)	6 (100)
Hände und Arme, n (%)	6 (85,7)	6 (100)
Gelenke, n (%)	4 (57,1)	4 (66,7)
Hals/Larynx, n (%)	1 (14,3)	3 (50,0)
Zunge/Mund, n (%)	2 (28,6)	0 (0)
<b>Andere übliche Symptome einer HAE-Attacke <sup>3</sup></b>		
Übelkeit, n (%)	4 (57,1)	5 (83,3)
Erbrechen, n (%)	4 (57,1)	5 (83,3)
Diarrhoe, n (%)	4 (57,1)	5 (83,3)
Schwierigkeiten beim Atmen, n (%)	2 (28,6)	5 (83,3)
Schwierigkeiten beim Schlucken, n (%)	1 (14,3)	4 (66,7)
Deutliche Ermüdung, n (%)	3 (42,9)	3 (50,0)
Abdominalschmerz, n (%)	7 (100)	5 (83,3)

<b>APeX-J</b>	<b>Berotralstat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT Population</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 6</b>
Abdominelle Beschwerden, n (%)	6 (85,7)	4 (66,7)
Stimmveränderung, n (%)	0 (0)	2 (33,3)
Anderer Schmerz, n (%)	2 (28,6)	0 (0)
Kopfschmerzen, n (%)	2 (28,6)	1 (16,7)
Kloß oder Engegefühl im Hals, n (%)	1 (14,3)	3 (50,0)
Rosa Ring auf der Haut (Erythema marginatum), n (%)	4 (57,1)	2 (33,3)
Andere, n (%)	2 (28,6)	2 (33,3)
<b>Hatte der Patient jemals eine laryngeale Attacke?</b>		
Ja, n (%)	4 (57,1)	5 (83,3)
Nein, n (%)	3 (42,9)	1 (16,7)
<b>Jegliche vorherige prophylaktische Behandlung von HAE <sup>4</sup>, n (%)</b>		
Androgene, n (%)	2 (28,6)	1 (16,7)
Beriner <sup>®</sup> , n (%)	0 (0)	1 (16,7)
Cinryze <sup>®</sup> , n (%)	1 (14,3)	0 (0)
Tranexamsäure, n (%)	3 (42,9)	3 (50,0)
Goreisan, n (%)	2 (28,6)	0 (0)
<b>Jegliche vorherige Anwendung von C1-INH, n (%) <sup>5</sup></b>		
	1 (14,3)	1 (16,7)
<b>Jegliche vorherige Anwendung von Androgenen, n (%) <sup>6</sup></b>		
	2 (28,6)	1 (16,7)
<b>Gründe für das Absetzen der Medikamente (jegliche vorherige prophylaktische Behandlung von HAE <sup>3</sup>)</b>		
Keine Wirksamkeit, n (%)	2 (28,6)	2 (33,3)
UE oder keine Verträglichkeit, n (%)	0 (0)	0 (0)
Entscheidung über die Erstattung des Medikaments, n (%)	0 (0)	0 (0)
Verabreichungsart umständlich, n (%)	0 (0)	0 (0)
Zugang zum Medikament zu eingeschränkt/schwierig, n (%)	0 (0)	0 (0)
Bevorzugt reine „Akutbehandlung“, n (%)	0 (0)	0 (0)
Andere persönliche oder medizinische Gründe, n (%)	4 (57,1)	2 (33,3)

<b>APeX-J</b>	<b>Berotalstat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT Population</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 6</b>
<b>Jegliche aktuelle Notfallmedikation für HAE <sup>7</sup></b>	7 (100)	6 (100)
Berinert <sup>®</sup>	6 (85,7)	6 (100)
Firazyr <sup>®</sup>	1 (14,3)	0 (0)
<b>Experten-bestätigte Angioödem-Events zu Baseline (Attacken/Monat) <sup>8</sup></b>		
N	7	6
MW (SD)	1,97 (1,07)	2,50 (1,50)
Median	2,19	2,17
Min; Max	0,82; 3,94	0,89; 5,31
Anzahl von Patienten mit:		
≥ 2 Attacken/Monat, n (%)	4 (57,1)	3 (50,0)
< 2 Attacken/Monat, n (%)	3 (42,9)	3 (50,0)
<b>Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen zu Baseline von Experten-bestätigten Angioödem-Events <sup>9</sup></b>		
N	7	6
MW (SD)	0,215 (0,1420)	0,262 (0,1173)
Median	0,234	0,245
Min; Max	0,07; 0,45	0,07; 0,77
<b>Durchschnittliche amidolytische Aktivität zu Baseline (gesamt)</b>		
N	7	6
MW (SD)	9 637 980,7 (3 849 522,18)	9 498 253,8 (1 851 038,53)
Median	9 939 133,0	9 097 519,0
Min; Max	4 737 771; 14 852 695	7 376 581; 1 270 5819
<b>Durchschnittliche amidolytische Aktivität zu Baseline (bei Männern)</b>		
N (Männer)	1	1
MW (SD)	5 814 876,0 (NE)	8 580 733,0 (NE)
Median	5 814 876,0	8 580 733,0
Min; Max	5 814 876; 5 814 876	8 580 733; 8 580 733
<b>Durchschnittliche amidolytische Aktivität zu Baseline (bei Frauen)</b>		
N (Frauen)	6	5
MW (SD)	10 275 164,8 (3 791 062,51)	9 681 758,0 (2 007 579,69)
Median	9 982 695,0	9 614 305,0
Min; Max	4 737 771; 14 852 695	7 376 581; 12 705 819



APeX-J	Berotrastat 150 mg	Placebo
<b>ITT Population</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 6</b>
<p><sup>1</sup> Die Zeit seit dem Beginn der ersten Symptome wird berechnet aus dem Alter bei Einschluss - Alter zu Beginn der ersten Symptome.</p> <p><sup>2</sup> Die Zeit seit der Diagnose wird berechnet aus dem Alter bei Einschluss - Alter bei Diagnose des HAE.</p> <p><sup>3</sup> Die Antwortmöglichkeiten schließen sich gegenseitig nicht aus. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die Antworten pro Kategorie und ergeben daher zusammen möglicherweise nicht 100 %.</p> <p><sup>4</sup> Die Anzahl der Patienten für diese Kategorie entspricht der Anzahl der Patienten, welche die entsprechende Frage beantwortet haben und für die eine Dokumentation im Prüfbogen erfolgte.</p> <p><sup>5</sup> Die Angabe jeglicher Anwendung von C1-INH umfasst: Plasma basierter C1-INH Ersatz (Handelsnamen = Cinryze<sup>®</sup>, Berinert<sup>®</sup>, Haegarda<sup>™</sup>), rekombinanter C1-INH Ersatz (Handelsname = Ruconest<sup>®</sup> [Conestat Alfa] und frisches gefrorenes Plasma.</p> <p><sup>6</sup> Die Angabe jeglicher Anwendung von Androgenen beinhaltet: Oxandrolon, Methyl-Testosteron, Danazol (Handelsname = Danokrin<sup>®</sup>) und Stanozolol.</p> <p><sup>7</sup> Angaben entsprechen dem Status zum Zeitpunkt des Screenings, die Angaben für die einzelnen Medikamente schließen sich möglicherweise nicht gegenseitig aus.</p> <p><sup>8</sup> Die Rate Experten-bestätigter Angioödem-Events zu Baseline ist definiert als: Erfahrene Gesamtanzahl von Experten-bestätigten Angioödem-Events zwischen Screening und erstem Datum/Zeitpunkt der Studienmedikation multipliziert mit 28 geteilt durch (Tag der ersten Dosis - Tag des Screenings + 1),</p> <p><sup>9</sup> Der Anteil von Tagen mit Angioödemsymptomen zu Baseline von Experten-bestätigten Angioödem-Events ist definiert als: Erfahrene Gesamtanzahl von Tagen mit HAE-Symptomen von Experten-bestätigten Angioödem-Events zwischen Screening und erstem Datum/Zeitpunkt der Studienmedikation multipliziert mit 28 geteilt durch (Tag der ersten Dosis - Tag des Screenings + 1).</p> <p>C1-INH: Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor); HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: nicht abschätzbar (not estimable); SD: Standardabweichung (standard deviation); UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Es gab in den patientenberichteten HAE Baseline Charakteristika keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den Studien APeX-2 und APeX-J (Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27).

Tabelle 4-28: Eigenschaften von bestätigten HAE-Attacken (APeX-2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo
<b>ITT Population</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>
<b>Bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline (Attacken/Monat) <sup>1</sup></b>		
N	40	39
MW (SD)	3,062 (1,5560)	2,908 (1,1183)
Median	2,701	3,000
Min; Max	0,86; 6,67	1,27; 6,22
Anzahl von Patienten mit:		
≥ 2 Attacken/Monat, n (%)	30 (75,0)	27 (67,5)
< 2 Attacken/Monat, n (%)	10 (25,0)	12 (30,0)

<b>APeX-2</b>	<b>Berotralstat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT Population</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>
<b>Anzahl an Symptomen pro HAE-Attacke</b>		
Insgesamt über alle Patienten hinweg	357	507
MW (SD)	3,5 (2,23)	3,1 (2,05)
Median	3,00	3,00
Min; Max	1; 16	1; 16
<b>Anzahl an HAE-Attacken für die professionelle Hilfe aufgesucht wurde, n (%) <sup>2</sup></b>		
Arztpraxis, n (%)	8 (2,2)	12 (2,4)
Notaufnahme eines Krankenhauses, n (%)	0 (0,0)	1 (0,2)
Notfallmaßnahmen, n (%)	4 (1,1)	1 (0,2)
Professionelle ambulante Pflege, n (%)	0 (0)	0 (0)
<b>Anzahl an HAE-Attacken, welche die äußere Erscheinung beeinflussen (vom Patienten beurteilt) <sup>2</sup>, n (%)</b>		
Keine Beeinflussung, n (%)	134 (37,5)	242 (47,6)
Geringfügige Beeinflussung, n (%)	115 (32,2)	165 (32,5)
Mäßige Beeinflussung, n (%)	83 (23,2)	76 (15,0)
Schwere Beeinflussung, n (%)	23 (6,4)	23 (4,5)
<b>Anzahl an HAE-Attacken, welche die täglichen Aktivitäten beeinflussen (vom Patienten beurteilt) <sup>2</sup>, n (%)</b>		
Keine Einschränkungen, n (%)	33 (9,2)	131 (25,8)
Geringfügige Einschränkungen, n (%)	220 (61,6)	258 (50,8)
Schwere Einschränkungen, n (%)	77 (21,6)	97 (19,1)
Keine Aktivitäten möglich, n (%)	25 (7,0)	20 (3,9)
<b>Anzahl der HAE-Attacken nach Schweregrad (vom Patienten beurteilt) <sup>2</sup>, n (%)</b>		
Geringfügig, n (%)	17 (4,8)	48 (9,4)
Mild, n (%)	155 (43,4)	218 (42,9)
Moderat, n (%)	130 (36,4)	187 (36,8)
Schwer, n (%)	53 (14,8)	54 (10,6)

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo
<b>ITT Population</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>
<b>Anzahl der HAE-Attacken nach Schweregrad (vom Prüfarzt beurteilt); n (%)</b>	357 (100)	508 (100)
Mild, n (%)	112 (31,4)	208 (40,9)
Moderat, n (%)	191 (53,5)	242 (47,6)
Schwer, n (%)	54 (15,1)	58 (11,4)
<p><sup>1</sup> Die Rate der bestätigten HAE-Attacken zu Baseline ist definiert als (Gesamtanzahl der bestätigten HAE-Attacken, welche zwischen Screening und dem ersten Tag bzw. dem ersten Zeitpunkt der Einnahme der Studienmedikation auftraten) * 28 / (Tag der ersten Dosis - Tag des Screenings + 1).</p> <p><sup>2</sup> Patienten erlitten möglicherweise mehr als 1 Symptom oder es traten HAE-Attacken unterschiedlichen Schweregrades bei demselben Patienten auf.</p> <p>HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Ereignisse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (standard deviation)</p>		

Tabelle 4-29: Eigenschaften von Experten-bestätigten Angioödem-Events (APeX-J) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT Population)

APeX-J	Berotrastat 150 mg	Placebo
<b>ITT Population</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 6</b>
<b>Rate bestätigter Angioödem-Events zu Baseline (Events/Monat) <sup>1</sup></b>		
N	7	6
MW (SD)	1,966 (1,0733)	2,501 (1,5038)
Median	2,188	2,166
Min; Max	0,82; 3,94	0,89; 5,31
Anzahl von Patienten mit:		
≥ 2 Attacken/Monat, n (%)	4 (57,1)	3 (50,0)
< 2 Attacken/Monat, n (%)	3 (42,9)	3 (50,0)
<b>Anzahl an Symptomen pro Angioödem-Event</b>		
Insgesamt über alle Patienten hinweg	46	93
MW (SD)	3,6 (1,88)	2,8 (1,59)
Median	3,5	3,0
Min; Max	1; 8	1; 9

APeX-J	Berotalstat 150 mg	Placebo
<b>ITT Population</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 6</b>
<b>Anzahl an Angioödem-Events für die professionelle Hilfe aufgesucht wurde, n (%) <sup>2</sup></b>	20 (43,5)	82 (87,2)
Arztpraxis, n (%)	9 (19,6)	34 (36,2)
Notaufnahme eines Krankenhauses, n (%)	11 (23,9)	49 (52,1)
Notfallmaßnahmen, n (%)	0 (0)	0 (0)
Professionelle ambulante Pflege, n (%)	0 (0)	0 (0)
<b>Anzahl an Angioödem-Events, welche die äußere Erscheinung beeinflussen (vom Patienten beurteilt) <sup>2</sup>, n (%)</b>	46 (100)	93 (98,9)
Keine Beeinflussung, n (%)	12 (26,1)	45 (47,9)
Geringfügige Beeinflussung, n (%)	13 (28,3)	36 (38,3)
Mäßige Beeinflussung, n (%)	14 (30,4)	11 (11,7)
Schwere Beeinflussung, n (%)	7 (15,2)	1 (1,1)
<b>Anzahl an HAE-Attacken, welche die täglichen Aktivitäten beeinflussen (vom Patienten beurteilt) <sup>2</sup>, n (%)</b>	46 (100)	93 (98,9)
Keine Einschränkungen, n (%)	4 (8,7)	14 (14,9)
Geringfügige Einschränkungen, n (%)	25 (54,3)	62 (66,0)
Schwere Einschränkungen, n (%)	12 (26,1)	15 (16,0)
Keine Aktivitäten möglich, n (%)	5 (10,9)	2 (2,1)
<b>Anzahl der Angioödem-Events nach Schweregrad (vom Patienten beurteilt) <sup>2</sup>, n (%)</b>	46 (100)	94 (100)
Geringfügig, n (%)	0 (0)	6 (6,4)
Mild, n (%)	15 (32,6)	64 (68,1)
Moderat, n (%)	22 (47,8)	21 (22,3)
Schwer, n (%)	9 (19,6)	3 (3,2)
<b>Anzahl der Angioödem-Events nach Schweregrad (vom Experten beurteilt), n (%)</b>	46 (100)	94 (100)
Mild, n (%)	4 (8,7)	15 (16,0)
Moderat, n (%)	28 (60,9)	66 (70,2)
Schwer, n (%)	14 (30,4)	13 (13,8)

APeX-J	Berotalstat 150 mg	Placebo
<b>ITT Population</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 6</b>
<p><sup>1</sup> Die Rate der Experten-bestätigten Angioödem-Events zu Baseline ist definiert als (Gesamtanzahl der Experten-bestätigten Angioödem-Events, welche zwischen Screening und dem ersten Tag bzw. dem ersten Zeitpunkt der Einnahme der Studienmedikation auftraten) * 28 / (Tag der ersten Dosis - Tag des Screenings + 1).</p> <p><sup>2</sup> Patienten erlitten möglicherweise mehr als 1 Symptom oder es traten Angioödem-Events unterschiedlichen Schweregrades bei demselben Patienten auf.</p> <p>ITT: Intention to treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Ereignisse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (standard deviation)</p>		

Die Charakteristika der bestätigten HAE-Attacken bzw. der Experten-bestätigten Angioödem-Events war in den beiden Studien APeX-2 und APeX-J vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29).

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Bei den Studien APeX-2 und APeX-J handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte und parallele Phase-III-Studien (Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3). Ziel der Studien ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei oralen Dosierungen des oralen Plasmakallikrein Inhibitors Berotalstat in der Prävention von Attacken bei Patienten  $\geq 12$  Jahren mit HAE.

Die Studien bestehen jeweils aus drei Teilen:

- Teil 1: Verblindete kontrollierte Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und bestätigten HAE-Attacken), Tag 1 bis Tag 168 (Woche 24); RCT-Phase
- Teil 2: Verblindete Evaluierung der Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und bestätigte HAE-Attacken), Woche 24 bis Woche 48 (APeX-2) bzw. Woche 52 (APeX-J)
- Teil 3: Offene Langzeitevaluierung der Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen), Woche 48 bis zu Woche 240 (Woche 144 in den USA; APeX-2) bzw. Woche 52 bis zu Woche 104 (APeX-J)

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer bestätigten Diagnose von HAE Typ 1 oder Typ 2, die Bestätigung erfolgte während des Screenings. Während einer maximal 56-tägigen Run-In Periode mussten Patienten mindestens 2 Attacken aufweisen, die behandelt werden mussten, eine ärztliche Versorgung brauchten oder basierend auf dem Tagebucheintrag des Patienten als funktionseinschränkend eingestuft wurden.

Die Patienten wurden anschließend stratifiziert nach Baseline-Attackenrate für den Teil 1 im Verhältnis 1:1:1 verblindet auf die Behandlungsarme Berotralstat 110 mg (APeX-2: 41 Patienten; APeX-J: 6 Patienten), Berotralstat 150 mg (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 7 Patienten) und Placebo (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 6 Patienten) randomisiert. Beginnend mit Teil 2 wurden die Patienten des Placebo-Arms in einer zweiten Randomisierung im Verhältnis 1:1 verblindet auf die beiden Therapiearme Berotralstat 110 mg und Berotralstat 150 mg verteilt, bereits in Teil 1 mit Berotralstat behandelte Patienten erhielten weiterhin dieselbe Dosierung wie in Teil 1. Der Teil 3 wurde als Langzeitevaluierung der Sicherheit von Berotralstat als offene Studie fortgeführt, in deren Rahmen alle Patienten die zulassungsrelevante Dosierung von 150 mg Berotralstat erhielten. Für dieses Dossier relevant ist jeweils die 24-wöchige RCT-Phase (Teil 1) der Studien APeX-2 und APeX-J. Die Angaben in diesem Dossier beziehen sich dementsprechend auf Teil 1 der Studien.

Die Dosierung Berotralstat 110 mg ist nicht Bestandteil der europäischen Zulassung, es wird daher auf eine weitere Darstellung der Ergebnisse des Berotralstat 110 mg-Arms innerhalb dieses Dossiers verzichtet [4].

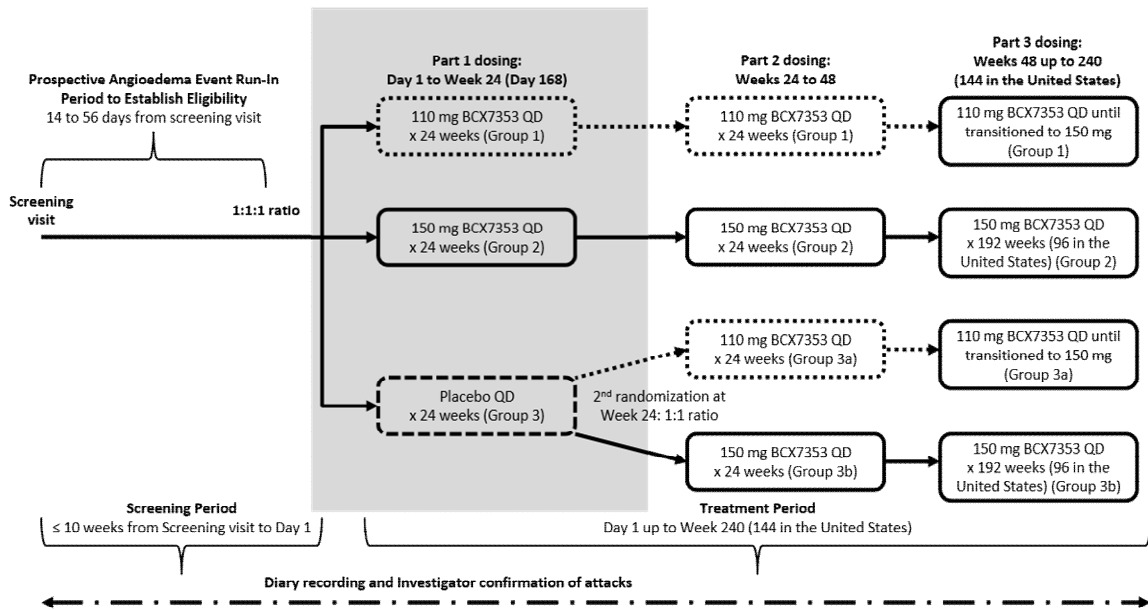
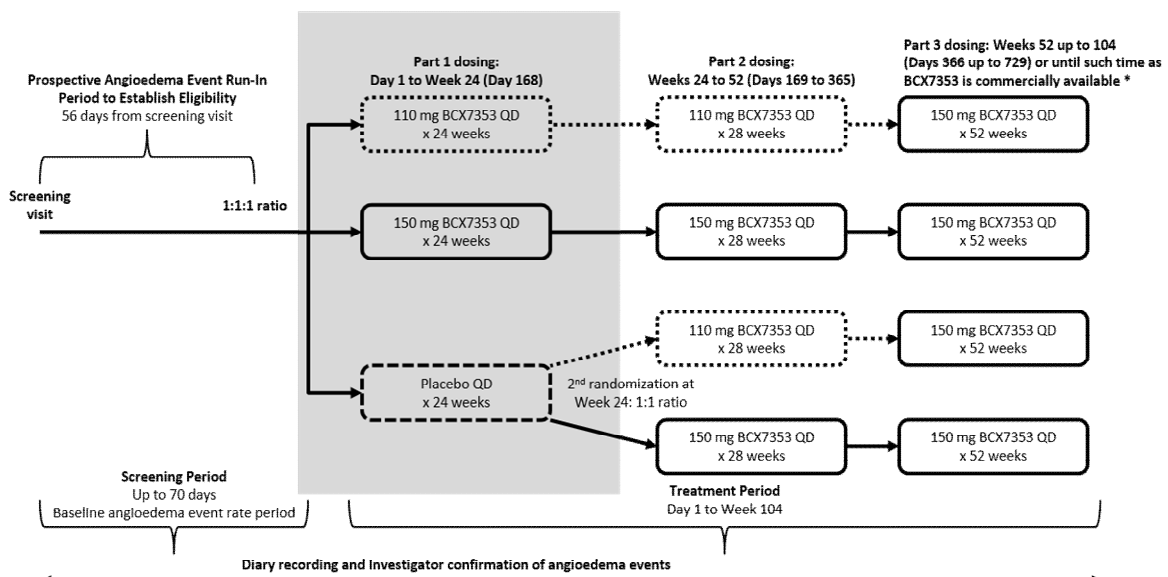


Abbildung 4-2: Studiendesign APeX-2  
BCX7353: Berotralstat; QD: einmal täglich (quaque die)



\* In the event that BCX7353 is not commercially available when the first and each subsequent subject at each site reaches Week 104, then the treatment period will be extended with additional telephone contacts conducted at 4-week intervals (Weeks 108, 112, etc.) and clinic visits completed at 12-week intervals (Week 116, etc.) to allow the subject to continue treatment with BCX7353 until commercially available, unless the subject discontinues his or her participation in the study. After marketing authorization, BCX7353 will be administered at the dose regimen that is approved in Japan.

Abbildung 4-3: Studiendesign APeX-J  
BCX7353: Berotralstat; QD: einmal täglich (quaque die)

Die Behandlungsdauer betrug für Teil 1 in beiden Studien in allen Armen 24 Wochen. Die Patienten wurden während der gesamten Dauer des Teil 1 beobachtet. Patienten, welche während des Teil 1 die Studien abbrachen, wurden angehalten, die noch ausstehenden Visiten bis zum Ende des entsprechenden Teils der Studie wahrzunehmen. Für Teil 1 entspricht dies den Visiten bis einschließlich Woche 24. Auf diese Art gewonnene Daten wurden für die Sensitivitätsanalysen der Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat), einschließlich

der nach Therapieabbruch beobachteten Daten, verwendet. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurde für Patienten, bei denen keine nach Therapieabbruch beobachteten Daten vorlagen, die Werte imputiert. Zusätzlich wurde abschließend noch für die Studie APeX-2 eine Tipping-Point Analyse durchgeführt.

Patienten, welche anschließend an Teil 2 bzw. Teil 3 der Studien APeX-2 bzw. APeX-J teilnahmen, wurden entsprechend des jeweiligen Studiendesigns dort weiter behandelt und beobachtet (siehe Studiendesign: Abbildung 4-2 und Abbildung 4-3). Eine finale Studienvisite ist für ungefähr 3 Wochen nach Abschluss des jeweiligen Teil 3 geplant (entsprechend etwa Woche 243 (147 in den USA) in Studie APeX-2 und Woche 107 in Studie APeX-J).

In der Behandlungs- und Beobachtungsdauer des primären Endpunktes sowie aller weiteren Endpunkte gab es für den Teil 1 (RCT-Phase) keinen Unterschied zwischen den Studien APeX-2 und APeX-J.

Es waren jeweils drei Populationen gemäß SAP vordefiniert:

- ITT Population: Alle randomisierten Patienten.
- PP Population: Patienten der Safety Population, welche Teil 1 abgeschlossen haben und mindestens eine Protokoll Übereinstimmung von 85 % (basierend auf der eingenommen Kapselanzahl) aufwiesen. Zusätzlich wurde vor Schließung der Datenbank eine Entscheidung getroffen, ob ein Patient aufgrund einer bedeutenden Abweichung vom Protokoll ausgeschlossen werden sollte.
- Completers Population: Patienten der ITT Population, welche Teil 1 der Studie abgeschlossen haben.

Die Patienten der ITT Population bildeten die Grundlage für die in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Analysen. Die Ergebnisse der PP Population und der Completers Population werden als Sensitivitätsanalysen in Anhang 4-G dargestellt.

Es wurden zwei unterschiedliche Erhebungszeiträume verwendet: Für die in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Analysen des Teil 1 wurde die vollständige Studiendauer verwendet (erste Dosis in Teil 1 [Tag 1] bis zur ersten Dosis in Teil 2 [Tag 168]). Als Sensitivitätsanalyse wurde außerdem die effektive Dosierungsphase von Tag 8 bis zur ersten Dosis in Teil 2 (Tag 168) untersucht, die Ergebnisse dieser Analyse werden in Anhang 4-G dargestellt.

Patienten der Studien APeX-J und APeX-2 waren zu Studienbeginn im Median zwischen 38,0 und 43,5 Jahre alt. Das mediane Alter bei Symptombeginn lag wie bei HAE-Patienten typisch innerhalb der ersten und zweiten Lebensdekade (10,50 Jahre bis 20 Jahre). Ein Großteil der Patienten hatte bereits zuvor schon eine potenziell lebensbedrohliche laryngeale Attacke erlitten (57 % bis 85 %). Auch hatte ein hoher Anteil der Patienten bereits eine vorherige prophylaktische Behandlung des HAE erhalten (bis zu 75 % der Patienten).



Gemäß SAP war für die Studie APeX-2 nach Abschluss von 50 % eine verblindete Zwischenanalyse für den Zweck der Reevaluierung der Studiengröße geplant. Aufgrund einer erfolgreichen Rekrutierung wurde diese Zwischenanalyse nicht durchgeführt.

Eine weitere Zwischenanalyse ist möglicherweise für behördlichen Einreichungen notwendig, wenn 100 Patienten Woche 48, in entweder dieser oder der Studie BCX7353-204, einer offenen Sicherheitsstudie von zwei aktiven Dosierungen Berotralstat (110 mg und 150 mg), abgeschlossen haben. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts wird möglicherweise eine kombinierte Sicherheitsanalyse der Studien BCX7353-204 und APeX-2 durchgeführt. Zusätzlich wird möglicherweise eine Zusammenfassung der Attackenrate über die Zeit und des AE-QoL nach Visite zum Zeitpunkt der kombinierten Analyse durchgeführt.

Für die Studie APeX-J werden ebenfalls möglicherweise Zwischenanalysen während des laufenden Teil 2 und Teil 3 durchgeführt, um behördliche Einreichungen zu unterstützen.

Es ist zudem für den Zulassungsantrag in Japan eine kombinierte Analyse der Studien APeX-J und APeX-2 vorgesehen.

Die Studien starteten am 06.02.2018 (APeX-2) bzw. 27.12.2018 (APeX-J). Die Datenbanksperre des für dieses Dossier relevanten Teil 1 erfolgte am 09.05.2019 (APeX-2) bzw. 15.11.2019 (APeX-J). Die dargestellten Analysen basieren auf dem Interims-Studienbericht über den Teil 1 der Studien APeX-2 vom 31.10.2019 bzw. APeX-J vom 26.12.2019 [5; 7]. Im Rahmen der Studie APeX-2 war ursprünglich eine separate Substudie für Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren geplant. Aufgrund der geringen Rekrutierungsrate wurden diese Patienten in die Hauptstudie integriert. Die Definition oder die Erfassung der Endpunkte sowie die Ein- und Ausschlusskriterien unterschied sich nicht von denen der Hauptstudie.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Populationen der Studien APeX-2 und APeX-J umfassen Patienten mit HAE vom Typ 1 oder Typ 2. Die Patienten wurden vorwiegend an Studienstandorten in Europa und Nordamerika eingeschlossen und behandelt und waren zu 93,4 % kaukasischer Abstammung.

In einer Studie von Bork *et al.* aus dem Jahr 2006 in einer deutschen Kohorte zeigte mehr als die Hälfte der Patienten erste Symptome bereits in der ersten Lebensdekade, gut zwei Drittel in der zweiten Lebensdekade [23]. Auch in den Studien APeX-2 und APeX-J liegt das durchschnittliche Alter für das Auftreten erster HAE-Symptome zwischen der ersten und zweiten Lebensdekade.

Die Selektion der Patienten anhand ihrer HAE-Attackenrate zu Baseline entspricht Patienten, welche für eine prophylaktische Therapie in Frage kommen. Patienten mussten hierbei während der Run-In Periode eine Mindestanzahl von 2 Attacken/Monat aufweisen, die behandelt werden mussten, eine ärztliche Versorgung brauchten oder basierend auf dem Tagebucheintrag des Patienten als funktionseinschränkend eingestuft wurden. Gemäß der deutschen S1-Leitlinie soll eine Langzeitprophylaxe bei denjenigen Patienten erwogen werden, welche beispielsweise

mehr als zwölf schweren HAE-Attacken pro Jahr, entsprechend 1 Attacke/Monat, oder mehr als 24 Tage pro Jahr mit entsprechenden HAE-Symptomen aufweisen [10]. Gemäß diesem Beispiel passen die eingeschlossenen Patienten der Studien APeX-2 und APeX-J in den deutschen Versorgungskontext.

Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien APeX-2 und APeX-J auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
APeX-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-J	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Study)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien APeX-2 und APeX-J handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte und parallele Phase-III-Studien. Die stratifizierte Randomisierung (nach Baseline HAE-Attackenrate) erfolgte im Verhältnis 1:1:1. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt mit Hilfe eines interaktiven (Web/Voice)-Response-Systems (IxRS) durchgeführt.

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgte verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten sowie gegenüber den Mitarbeitern der klinischen Forschungsorganisation mit Ausnahme der für die Verwaltung des klinischen Prüfmaterials verantwortlichen Mitarbeiter. Mitarbeiter, welche gegenüber der Zuweisung der Studienmedikation nicht verblindet sind, haben für die Dauer der Studie keinen Zugang zu Informationen auf Patientenebene. Mitarbeiter des Sponsors, welche mit den Studienzentren

interagieren, verbleiben verblindet für Teil 2 der Studie, jedoch kann es beim Ausfüllen und Bearbeiten von notwendigen behördlichen Unterlagen zu einer Entblindung kommen. Zu jeder Zeit konnten vom unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC) verschiedene Stufen der Verblindung erwirkt werden, um die Sicherheit des Patienten zu beurteilen. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial der Studien als „niedrig“ eingestuft werden.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Mortalität</b> Erfassung der Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsanalyse	<b>Morbidität</b> Rate der bestätigten HAE-Attacken	<b>Morbidität</b> Rate der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %)	<b>Morbidität</b> Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken
APeX-2	ja	ja	ja	ja
APeX-J	ja	ja	ja	ja
<b>Studie</b>	<b>Morbidität</b> Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage	<b>Morbidität</b> Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern	<b>Morbidität</b> Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken	<b>Morbidität</b> Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung
APeX-2	ja	ja	ja	ja
APeX-J	ja	ja	ja	ja
<b>Studie</b>	<b>Morbidität</b> Anzahl und Anteil der Patienten ohne HAE-Attacke über 24 Wochen	<b>Morbidität</b> Zeit bis zu ersten HAE-Attacke	<b>Morbidität</b> Veränderung zu Baseline im EQ-5D VAS (zu Woche 4, 8, 12, 18, 24)	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte)
APeX-2	ja	ja	ja	ja
APeX-J	ja	ja	ja	ja

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

<b>Studie</b>	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Gesamtscore und Einzeldomänen; zu Woche 4, 8, 12, 18, 24)	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> Veränderung zu Baseline im TSQM (Gesamtscore und Einzeldomänen; zu Woche 4, 8, 12, 18, 24)	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) (zu Woche 4, 8, 12, 18, 24)	<b>Sicherheit</b> UE
APeX-2	ja	ja	ja	ja
APeX-J	ja	ja	ja	ja
<b>Studie</b>	<b>Sicherheit</b> Therapieabbrüche aufgrund von UE	<b>Sicherheit</b> UE von besonderem Interesse (Ausschlag)	<b>Sicherheit</b> SUE	
APeX-2	ja	ja	ja	
APeX-J	ja	ja	ja	
<p>AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); MCID: minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Study); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>				

#### 4.3.1.3.1 Mortalität – APeX-2 und APeX-J

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – APeX-2 und APeX-J

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
APeX-2	Todesfälle wurden im Rahmen der Erfassung der Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) berichtet. <u>Erhebungszeitraum:</u> Die Erfassung erfolgte über den gesamten Studienzeitraum. <u>Statistische Berechnung:</u> Deskriptive Beschreibung, da keine entsprechenden Ereignisse aufgetreten sind.
APeX-J	Siehe APeX-2.

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APeX-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-J	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung des für dieses Dossier relevanten und berichteten Teil 1 der Studien erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

Es traten keine Todesfälle innerhalb des Teil 1 der Studien APeX-2 und APeX-J auf.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

In beiden Studien traten innerhalb des Teil 1 keine Todesfälle auf.

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.



**4.3.1.3.2 Morbidität – APeX-2 und APeX-J****4.3.1.3.2.1 HAE-Attackenrate – APeX-2 und APeX-J**

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes HAE-Attackenrate

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
APeX-2	<p>Die HAE-Attackenrate wurde wie folgt operationalisiert:</p> <p><u>Hauptanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken (ITT Population); primärer Endpunkt</li> <li>• Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; ITT Population)</li> <li>• Rate von moderaten oder schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)</li> <li>• Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (ITT Population) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Abdominale Attacken</li> <li>○ Periphere Attacken</li> <li>○ Gemischte Attacken</li> <li>○ Laryngeale Attacken</li> </ul> </li> <li>• Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (ITT Population)</li> <li>• Rate an akuten Behandlungen bei Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)</li> <li>• Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung (ITT Population)</li> </ul> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der patientenberichteten HAE-Attacken (ITT Population)</li> <li>• Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ITT Population; effektive Dosierungsphase</li> <li>○ ITT Population; einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten</li> <li>○ ITT Population; einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten, fehlende Werte wurden imputiert</li> <li>○ PP Population</li> <li>○ PP Population; effektive Dosierungsphase</li> <li>○ Completers Population</li> <li>○ Tipping Point Analyse</li> </ul> </li> <li>• Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; PP Population)</li> </ul> <p>Patienten, welche die Studie abbrachen, wurden gebeten, die noch ausstehenden Visiten bis zum Ende des entsprechenden Teils der Studie wahrzunehmen. Für Teil 1 entspricht dies den Studienvisiten bis einschließlich Woche 24.</p> <p><u>Erfassung der HAE-Attacken:</u></p> <p>Den Patienten wurde ein eDiary ausgehändigt, welches von den Patienten alle 24 Stunden, unabhängig vom Vorhandensein einer Attacke, ausgefüllt wurde. Sofern der Patient eine Attacke berichtete, wurden zusätzlich folgende Parameter abgefragt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anfang und Ende der Attacke</li> <li>• Symptome der Attacke</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anatomische Lage der Attacke (falls zutreffend)</li> <li>• Schweregrad</li> <li>• Verwendete Behandlungen und Zeitpunkte der Verabreichung</li> <li>• Wurde zusätzlich medizinische Hilfe in Anspruch genommen?</li> </ul> <p>Die Studienstandorte hatten in Echtzeit Zugriff auf das eDiary, einschließlich aller Details zu den Attacken. Jede eingetragene Attacke löste eine Mitteilung beim jeweiligen Studienstandort aus. Patienten wurden in der Folge innerhalb von 2 Werktagen zur Überprüfung der Charakteristika dieser Attacke vom Prüfarzt (oder einem in geeigneter Weise ausgebildeten Beauftragten) kontaktiert. Die aus dem eDiary sowie aus dem Gespräch mit dem Patienten gewonnenen Daten dienten dem Prüfarzt bei der Entscheidung, die patientenberichtete Attacke als HAE-Attacke zu verifizieren oder zu verwerfen. Damit eine Attacke zur Attackenrate zu Baseline zählte, mussten die folgenden Kriterien erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Attacke trat während der Run-In Phase (14 bis 56 Tage nach Screening, beginnend mit dem Tag des Screenings) auf.</li> <li>2. Es handelt sich um eine einzelne Attacke; daher folgt per Definition der Beginn einer neuen Attacke nicht innerhalb von 48 Stunden auf das Ende der vorherigen Attacke.</li> <li>3. Die Attacke musste behandelt werden, brauchte eine ärztliche Versorgung oder wurde basierend auf dem Tagebucheintrag des Patienten als funktionseinschränkend eingestuft. Kann der Patient seine täglichen Aktivitäten nicht ohne Einschränkungen durchführen (z. B. beschreibt der Patient eine mindestens geringe Einschränkung in seinen täglichen Aktivitäten während der HAE-Attacke), wird dies als funktionseinschränkend definiert.</li> <li>4. Die Attacke muss als Symptom Schwellungen aufweisen. Schwellungen als Symptom, beinhalten neben sichtbaren Schwellungen auch Symptome der oropharyngealen und abdominalen Region, welche auf innere Schwellungen hinweisen.</li> <li>5. Die Attacke wurde anderweitig vom Prüfarzt als eine HAE-Attacke bestätigt.</li> </ol> <p>Während der Studienphase galt die Einschätzung des Prüfarztes.</p> <p><u>Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken:</u></p> <p>Nach erfolgter Randomisierung beurteilten die Prüfarzte die patientenberichteten Attacken im Hinblick auf die Verifizierung oder Verwerfung als HAE-Attacke, wobei alle Attacken Symptome einer Schwellung aufweisen mussten. Neben sichtbaren Schwellungen zählten hierzu auch Symptome, die den Mund- und Rachenraum betrafen, sowie Symptome der abdominalen Region, welche auf innere Schwellungen hinwiesen.</p> <p><u>Rate der patientenberichteten HAE-Attacken:</u></p> <p>Als Sensitivitätsanalyse werden die vom Patienten berichteten Attacken ausgewertet. Diese entsprechen den Einträgen im eDiary.</p> <p><u>Anteil der Ansprecher (definiert als eine relative Reduktion von Baseline in adjustierten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %):</u></p> <p>Die für die Ermittlung des Anteils der Ansprecher verwendete adjustierte Prüfarzt-bestätigte HAE-Attackenrate nutzte zusätzlich zum Kriterium der Schwellungen (3. Anforderung, siehe oben) die ersten zwei Anforderungen (1. und 2. Anforderung, siehe oben) aus der Screeningphase.</p> <p>Die relative Reduktion wurde wie folgt kalkuliert:</p> $\frac{\text{Attackenrate zu Baseline} - \text{adjustierte Prüfarzt-bestätigte HAE-Attackenrate unter Behandlung}}{\text{Attackenrate zu Baseline}} \times 100 \%$ <p>Ein Patient galt als Ansprecher, wenn die relative Reduktion der monatlichen Rate an HAE-Attacken <math>\geq 50 \%</math> betrug. Höhere Ansprechraten von <math>\geq 70 \%</math> und <math>\geq 90 \%</math> wurden <i>post-hoc</i> analysiert. Als Sensitivitätsanalyse erfolgte zusätzlich die Auswertung in der PP Population</p> <p><u>Rate von moderaten oder schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken:</u></p> <p>Die Rate von moderaten oder schweren Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken basierte auf der</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Rate an Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken und den entsprechenden Eintragungen des Patienten zur Schwere der jeweiligen Attacke im eDiary.</p> <p><u>Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage:</u></p> <p>Die Bestimmung der anatomischen Lage in die Kategorien abdominale Attacken, gemischte Attacken, periphere Attacken und laryngeale Attacken basierte auf den im eDiary dokumentierten Symptomen und wurde anhand einer Tabelle zugeordnet (siehe Tabelle 4-12).</p> <p>Die potenziell lebensbedrohlichen laryngealen Attacken wurden <i>post-hoc</i> als eine Attacke definiert, die mindestens eines der folgenden Symptome aufwies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sichtbare Schwellung des Mundes, der Zunge und/oder der Lippen</li> <li>• „Kloß im Hals“ (Engegefühl)</li> <li>• Schwierigkeiten beim Schlucken</li> <li>• Stimmveränderungen</li> <li>• Schwierigkeiten beim Atmen</li> </ul> <p><u>Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern; Rate an akuten Behandlungen bei Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken; Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung:</u></p> <p>Die akute Behandlung einer HAE-Attacke war definiert als die Verwendung einer für die Behandlung von akuten HAE-Attacken durch die lokalen Behörden zugelassenen Medikation. Hierzu zählten: Icatibant, aus Plasma gewonnenes C1-INH, Ecallantid oder rekombinantes C1-INH. Cinryze® zur Behandlung einer akuten HAE-Attacke ist in diesem Zusammenhang eine erlaubte Medikation. Die tatsächlich eingenommenen Akutmedikationen können den Charakteristika der Studie APeX-2 (Tabelle 4-26) entnommen werden.</p> <p><u>Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT Population: Alle randomisierten Patienten.</li> <li>• PP Population: Patienten der Safety Population, welche Teil 1 abgeschlossen haben und mindestens eine Protokoll Übereinstimmung von 85 % (basierend auf der eingenommenen Kapselanzahl) aufwiesen. Zusätzlich wurde vor Schließung der Datenbank eine Entscheidung getroffen, ob ein Patient aufgrund einer bedeutenden Abweichung vom Protokoll ausgeschlossen werden sollte.</li> <li>• Completers Population: Patienten der ITT Population, welche Teil 1 der Studie abgeschlossen haben.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT Population, PP Population, Completers Population: Erste Dosis in Teil 1 (Tag 1) bis zur ersten Dosis in Teil 2 (Tag 168).</li> <li>• Effektive Dosierungsphase: Tag 8 bis zur ersten Dosis in Teil 2 (Tag 168).</li> </ul> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Im Allgemeinen wurde die Rate der HAE-Attacken als Anzahl der Attacken, welche die Kriterien für eine Attacke (siehe Tabelle 4-12) erfüllt haben, geteilt durch die Dauer der Behandlung während der Erfassungsphase von Interesse berechnet. Die Rate der HAE-Attacken wird als Attacken pro Monat (1 Monat = 28 Tage) angegeben.</p> <p>Die statistische Berechnung der HAE-Attackenrate basierte auf einer negativen binomialen Regression. Für das allgemeine Modell wurde die Anzahl der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken als abhängige Variable verwendet, die Behandlung wurde als fester Effekt definiert, die Prüfarzt-bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline wurde als Kovariate bestimmt. Der Logarithmus der Dauer der Behandlung wurde als Offset-Variable verwendet.</p> <p>Die Berechnung des Hazard Ratios und weitere dazugehörige Berechnungen wurden mittels Cox-Regression mit der Behandlung als festem Effekt durchgeführt.</p> <p>Wenn ein Patient die Studie abbrach, so wurde eine Attacke, die innerhalb von 24 Stunden nach Studienabbruch eintrat, noch für die Berechnung der Attackenrate herangezogen und die 24 Stunden zählten zum Behandlungszeitraum.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die Imputation der fehlenden Werte bei der Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten wurde eine multiple Imputation verwendet. Zusätzlich wurde eine Tipping Point Analyse verwendet. Es erfolgte die Multiplikation der imputierten Attackenrate mit dem Faktor <math>\delta</math>. Der Tipping Point wurde als der Wert von <math>\delta</math> geschätzt, welcher die Analyse von statistisch signifikant zu statistisch nicht signifikant verändern würde. Dies zeigte, um wie viel größer die Rate der Attacken der fehlenden Werte als erwartet hätte sein müssen, um das Ergebnis der Analyse zu beeinflussen.</p> <p>Die Bestimmung von RR, OR und ARR erfolgte mittels Vierfeldertafel. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), erfolgte entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen.</p>
APeX-J	<p>Siehe APeX-2, bis auf folgende Unterschiede:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Studie APeX-J wurden die vom Prüfarzt gesammelten Information zusammen mit den Einträgen aus dem eDiary von einem unabhängigen Experten geprüft und jedes Event aus dem eDiary wurde entweder als Angioödem-Event bestätigt oder verworfen. Innerhalb dieses Nutzenbewertungsdossiers wird in Übereinstimmung der deutschen Definition von HAE-Attacken von „bestätigten HAE-Attacken“ gesprochen.</li> <li>• Die unabhängige Bestätigung eines Angioödem-Events war innerhalb der APeX-J ein weiteres Kriterium, damit ein Angioödem-Event zur Rate der Angioödem-Events zu Baseline zählte. Dies ist als vergleichbar mit der im Rahmen der Studie APeX-2 durch einen Prüfarzt bestätigten HAE-Attacke zu sehen.</li> <li>• Es wurde keine Tipping Point Sensitivitätsanalyse durchgeführt.</li> </ul> <p>Entsprechend der Zulassung von unterschiedlichen Medikamenten zur Behandlung von akuten HAE-Attacken ergaben sich Unterschiede in der Verteilung der verwendeten Akutmedikation im Vergleich zur Studie APeX-2 (siehe Tabelle 4-26).</p>
<p>ARR: absolute Risikoreduktion; C1-INH: Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor); eDiary: elektronisches Tagebuch (electronic diary); HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; OR: Odds Ratio; PP: Per Protokoll; RR: Relatives Risiko</p>	

Tabelle 4-35: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen zur HAE-Attackenrate

APeX-2 und APeX-J	Referenz
<b>Analyse</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunkt</li> </ul>	
<b>Hauptanalysen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population)</li> </ul>	Tabelle 4-37
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; ITT Population)</li> </ul>	Tabelle 4-40
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population)</li> </ul>	Tabelle 4-41
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (ITT Population) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Abdominale Attacken</li> <li>○ Periphere Attacken</li> <li>○ Gemischte Attacken</li> <li>○ Laryngeale Attacken</li> </ul> </li> </ul>	<p>Tabelle 4-42</p> <p>Tabelle 4-42</p> <p>Tabelle 4-42</p> <p>Tabelle 4-42</p>

APeX-2 und APeX-J	Referenz
<b>Analyse</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunkt</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (ITT Population)</li> </ul>	Tabelle 4-43
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)</li> </ul>	Tabelle 4-44
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung bei bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)</li> </ul>	Tabelle 4-45
<u>Sensitivitätsanalysen</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der patientenberichteten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population)</li> </ul>	Tabelle 4-38
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ITT Population, effektive Dosierungsphase</li> </ul> </li> </ul>	Anhang 4-G-Tabelle 4-3
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ITT Population, einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten</li> </ul>	Anhang 4-G-Tabelle 4-4
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ ITT Population, einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten, fehlende Werte wurden imputiert</li> </ul>	Anhang 4-G-Tabelle 4-5
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ PP Population</li> </ul>	Anhang 4-G-Tabelle 4-6
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ PP Population, effektive Dosierungsphase</li> </ul>	Anhang 4-G-Tabelle 4-7
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completers Population</li> </ul>	Anhang 4-G-Tabelle 4-8
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; PP Population)</li> </ul>	Anhang 4-G-Tabelle 4-9
Sensitivitätsanalysen (nur APeX-2)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der bestätigten HAE-Attacken (Tipping Point Analyse)</li> </ul>	Tabelle 4-39
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; PP: Per Protokoll	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur HAE-Attackenrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Durchführung des für dieses Dossier relevanten und berichteten Teil 1 der Studien APeX-2 und APeX-J erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „HAE-Attackenrate“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

#### 4.3.1.3.2.1.1 Rate der bestätigten HAE-Attacken – APeX-2 und APeX-J

Tabelle 4-37: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; Hauptanalyse)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>			
N	40	40	0,56 [0,41; 0,78] < 0,001
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	
MW (SD)	1,631 (1,6649)	2,465 (1,5984)	
Median	1,160	2,320	
Min; Max	0,00; 7,46	0,00; 7,46	
Geschätzte Rate	1,33	2,35	

Studie	Berotalstat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-J</b>			
N	<b>7</b>	<b>6</b>	0,51 [0,33; 0,79] < <b>0,003</b>
n (%)	7 (100)	6 (100)	
MW (SD)	1,089 (0,9168)	2,734 (1,6359)	
Median	0,663	2,570	
Min; Max	0,17; 2,32	0,66; 5,63	
Geschätzte Rate	1,08	2,12	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation)			

Es zeigte sich in der Hauptanalyse der Rate der bestätigten HAE-Attacken pro Monat sowohl in der Studie APeX-2 (Rate Ratio: 0,56; 95 %-KI: [0,41; 0,78];  $p < 0,001$ ) als auch in der Studie APeX-J (Rate Ratio: 0,51; 95 %-KI: [0,33; 0,79];  $p < 0,003$ ) eine statistisch signifikant geringere Rate an bestätigten HAE-Attacken pro Monat bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotalstat im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-37).

Tabelle 4-38: Rate der patientenberichteten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; Sensitivitätsanalyse)

Studie	Berotalstat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>			
N	<b>40</b>	<b>40</b>	0,56 [0,40; 0,77] < <b>0,001</b>
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	
MW (SD)	1,817 (1,7322)	2,860 (2,2017)	
Median	1,325	2,333	
Min; Max	0,00; 7,46	0,17; 10,77	
Geschätzte Rate	1,51	2,70	
<b>APeX-J</b>			
N	<b>7</b>	<b>6</b>	0,51 [0,33; 0,78] < <b>0,002</b>
n (%)	7 (100)	6 (100)	
MW (SD)	1,254 (0,9365)	3,106 (1,8027)	
Median	0,828	3,105	
Min; Max	0,17; 2,49	0,66; 6,13	
Geschätzte Rate	1,25	2,46	

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation)			

Auch die als Sensitivitätsanalysen zur Rate der bestätigten HAE-Attacken pro Monat durchgeführte Berechnung der patientenberichtigen HAE-Attacken pro Monat bestätigt sowohl in der Studie APeX-2 (Rate Ratio: 0,56; 95 %-KI: [0,40; 0,77];  $p < 0,001$ ) als auch in der Studie APeX-J (Rate Ratio: 0,51; 95 %-KI: [0,33; 0,78];  $p < 0,002$ ) mit einer statistisch signifikant geringeren Rate an patientenberichteten HAE-Attacken pro Monat bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotrastat im Vergleich zu Placebo die Ergebnisse der Rate an bestätigten HAE-Attacken pro Monat (Tabelle 4-38).

Tabelle 4-39: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; Tipping Point Analyse; Sensitivitätsanalyse)

APeX-2	
<b>Tipping Point <math>\delta</math></b>	2
<b>Ratio der HAE-Attackenrate relativ zu Placebo [95 %-KI]</b>	0,77 [0,54; 1,11]
<b>p-Wert</b>	0,158
<b>Reduktion der Rate im Vergleich zu Placebo (%) [95 %-KI]</b>	22,8 [-10,6, 46,1]
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall	

Die Tipping Point Analyse ergab, dass die Rate der fehlenden Werte doppelt so hoch als erwartet hätte sein müssen (Tipping Point  $\delta$ : 2), um das Signifikanzniveau auf von statistisch signifikant zu statistisch nicht signifikant zu verändern. Die Analyse der Rate der bestätigten HAE-Attacken ist somit als robust einzuschätzen (Tabelle 4-39). In der Studie APeX-J wurde keine Tipping Point Analyse durchgeführt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*



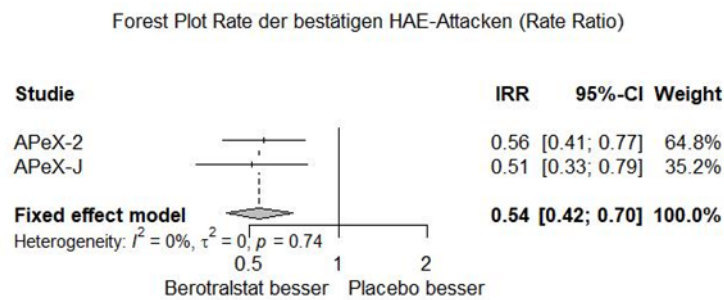


Abbildung 4-4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Über beide Studien hinweg zeigte sich eine statistisch signifikant geringere Rate an bestätigten HAE-Attacken pro Monat bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio: 0,54; 95 %-KI: [0,42; 0,70];  $p < 0,001$ ).

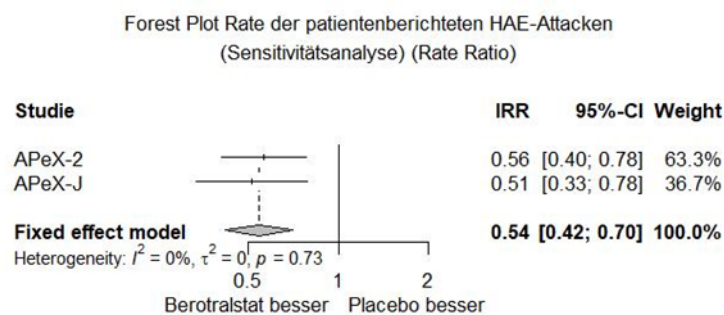


Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der patientenberichteten HAE-Attacken“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Im Vergleich zu Placebo ist die Rate der patientenberichteten HAE-Attacken bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat statistisch signifikant geringer (Rate Ratio: 0,54; 95 %-KI: [0,42; 0,70];  $p < 0,001$ ).

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.

#### 4.3.1.3.2.1.2 Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %) – APeX-2 und APeX-J

Tabelle 4-40: Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; ITT Population)

Studie	Berotralstat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>					
N	40	40			
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken zu Baseline</b>					
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>			
MW (SD)	3,062 (1,5560)	2,908 (1,1183)			
Median	2,701	3,000			
Min; Max	0,86; 6,67	1,27; 6,22			
<b>Adjustierte Rate der bestätigten HAE-Attacken in Woche 24</b>					
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>			
MW (SD)	1,527 (1,6223)	2,161 (1,3646)			
Median	1,077	1,988			
Min; Max	0,00; 7,29	0,00; 5,63			
<b>Relative Reduktion der Rate der bestätigten HAE-Attacken zu Woche 24</b>					
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>			
MW (SD)	51,218 (43,6010)	23,471 (42,9329)			
Median	67,929	26,627			
Min; Max	-71,43; 100,00	-94,78; 100,00			
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %)</b>					
Ja, n (%)	23 (57,5)	10 (25,0)	3,924 [1,512; 10,183]	-0,319 [-0,524; -0,113]	2,243 [1,234; 4,075]
Nein, n (%)	17 (42,5)	29 (72,5)	0,005	0,002	<b>0,008</b>

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 %)</b>					
Ja, n (%)	20 (50,0)	6 (15,0)	5,500 [1,890; 16,004] 0,002	-0,346 [-0,538; -0,154] < 0,001	3,250 [1,462; 7,223] <b>0,004</b>
Nein, n (%)	20 (50,0)	33 (82,5)			
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 %)</b>					
Ja, n (%)	9 (22,5)	3 (7,5)	3,484 [0,866; 14,017] 0,079	-0,148 [-0,302; 0,006] 0,060	2,925 [0,855; 10,007] 0,087
Nein, n (%)	31 (77,5)	36 (90,0)			
<b>APeX-J</b>					
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>			
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken zu Baseline</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)			
MW (SD)	1,966 (1,0733)	2,501 (1,5038)			
Median	2,188	2,166			
Min; Max	0,82; 3,94	0,89; 5,31			
<b>Adjustierte Rate der bestätigten HAE-Attacken in Woche 24</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)			
MW (SD)	1,065 (0,8915)	2,679 (1,6515)			
Median	0,663	2,405			
Min; Max	0,17; 2,32	0,66; 5,63			
<b>Relative Reduktion der Rate der bestätigten HAE-Attacken zu Woche 24</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)			
MW (SD)	52,503 (25,9195)	-5,511 (25,9411)			
Median	59,763	-2,824			
Min; Max	16,69; 82,54	-51,78; 25,44			
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %)</b>					
Ja, n (%)	4 (57,1)	0 (0)	16,714 [0,683; 409,092] 0,084	-0,491 [-0,884; -0,098] <b>0,014</b>	7,875 [0,508; 121,960] 0,140
Nein, n (%)	3 (42,9)	6 (100)			
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 %)</b>					
Ja, n (%)	2 (28,6)	0 (0)	5,909 [0,231; 151,145] 0,283	-0,241 [-0,615; 0,133] 0,206	4,375 [0,250; 76,540] 0,312
Nein, n (%)	5 (71,4)	6 (100)			

Studie	Berotalstat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 %)</b>					
Ja, n (%)	0 (0)	0 (0)	0,867 [0,015; 50,154]	0,009 [-0,245; 0,263]	0,875 [0,020; 38,585]
Nein, n (%)	7 (100)	6 (100)	0,945	0,945	0,945
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. ARR: absolute Risikoreduktion; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (standard deviation)					

Es zeigte sich in der Studie APeX-2 eine statistisch signifikant höhere Chance (RR: 2,243; 95 %-KI: [1,234; 4,075]; p = 0,008) einer Reduktion in der Rate der bestätigten HAE-Attacken von Baseline um mindestens 50 % bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotalstat im Vergleich zu Placebo. In der Studie APeX-J zeigte sich ebenfalls bei einem Großteil der Patienten eine Reduktion in der Rate der bestätigten HAE-Attacken von Baseline um mindestens 50 % (RR: 7,875; 95 %-KI: [0,508; 121,960]; p = 0,140) ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Die Chance, eine Reduktion der Rate der bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 % zu erreichen, war in der Studie APeX-2 bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotalstat im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant höher (RR: 3,250; 95 %-KI: [1,462; 7,223]; p = 0,004). Innerhalb der Studie APeX-J gab es ebenfalls eine höhere, wenn auch nicht statistisch signifikante Chance einer Reduktion der Rate der bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 % für mit Berotalstat behandelte Patienten (RR: 4,375; 95 %-KI: [0,250; 76,540]; p = 0,312). Für eine Reduktion der Rate der bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 % zeigte sich eine höhere, wenn auch nicht statistisch signifikante Chance für mit Berotalstat behandelte Patienten in der Studie APeX-2 (RR: 2,925; 95 %-KI: [0,855; 10,007]; p = 0,087), innerhalb der Studie APeX-J war kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu erkennen (Tabelle 4-40).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

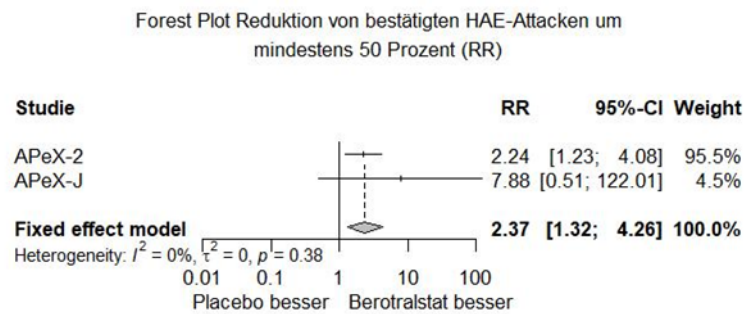


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Über beide Studien hinweg zeigte sich eine statistisch signifikante höhere Chance einer Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 % bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo (RR: 2,37; 95 %-KI: [1,32; 4,26];  $p = 0,0037$ ).

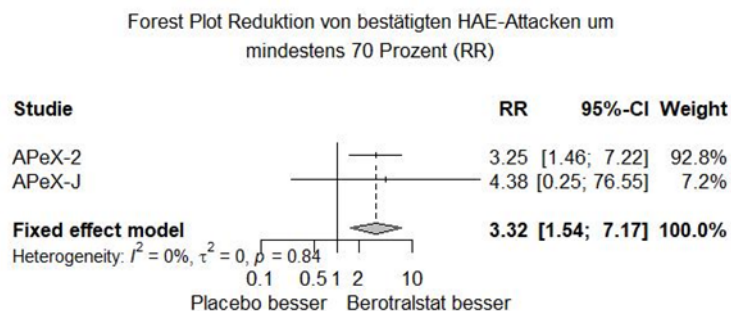


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 %“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Über beide Studien hinweg zeigte sich eine statistisch signifikante höhere Chance einer Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 % bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo (RR: 3,32; 95 %-KI: [1,54; 7,17];  $p = 0,0022$ ).

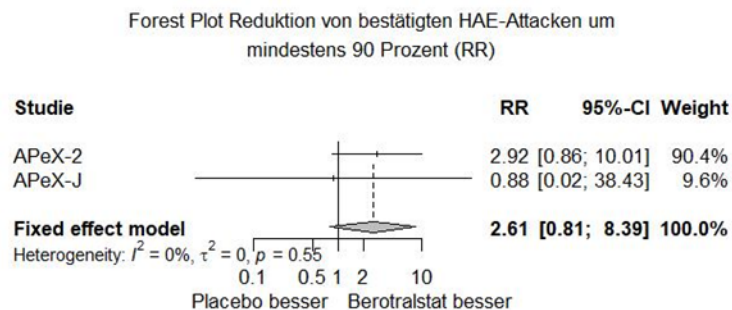


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt „Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 %“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

Der Heterogenitätstest liefert einen  $p$ -Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Über beide Studien hinweg zeigte sich eine höhere, aber nicht statistisch signifikante Chance einer Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 % bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo (RR: 2,61; 95 %-KI: [0,81; 8,39];  $p = 0,1085$ ).

Die Darstellung der Meta-Analysen für die Effektschätzer OR und ARR erfolgt in Anhang 4-G.2.

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.

#### 4.3.1.3.2.1.3 Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken – APeX-2 und APeX-J

Tabelle 4-41: Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population)

Studie	Berotalstat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>			
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	0,61 [0,40; 0,93] <b>0,021</b>
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	
MW (SD)	0,822 (0,7826)	1,238 (1,1975)	
Median	0,663	0,828	
Min; Max	0,00; 3,15	0,00; 4,47	
Geschätzte Rate	0,71	1,16	
<b>APeX-J</b>			
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	1,19 [0,59; 2,37] 0,630
n (%)	7 (100)	6 (100)	
MW (SD)	0,734 (0,6888)	0,726 (0,3389)	
Median	0,497	0,663	
Min; Max	0,00; 1,82	0,33; 1,21	
Geschätzte Rate	0,72	0,60	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation)			

Es zeigte sich für die Studie APeX-2 eine statistisch signifikant geringere Rate (Rate Ratio: 0,61; 95 %-KI: [0,40; 0,93]; p = 0,021) an moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken pro Monat bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotalstat im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-41). Innerhalb der Studie APeX-J war kein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen (Rate Ratio: 1,19; 95 %-KI: [0,59; 2,37]; p = 0,630).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

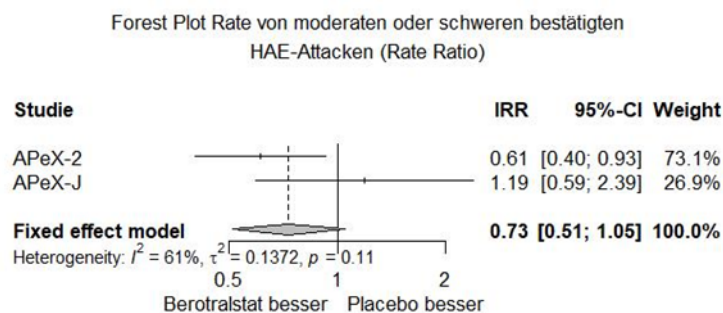


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson mit einem Wert von 61% unterstützt dies nicht. Die Heterogenität wird hiernach als substantiell eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend mit Vorsicht zu betrachten und die Daten sind womöglich nicht homogen.

Es liegt eine substantielle Heterogenität der Studien für diesen Endpunkt vor. In der Zusammenfassung zeigt sich eine geringere Rate an moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken (Rate Ratio: 0,73; 95 %-KI: [0,51; 1,05];  $p = 0,0875$ ).

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.

#### 4.3.1.3.2.1.4 Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage – APeX-2 und APeX-J

Tabelle 4-42: Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (Attacken/Monat; ITT Population)

Studie	Berotralstat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>			
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	
<b>Abdominale Attacken</b>			
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	0,44 [0,18; 1,09] 0,076
MW (SD)	0,186 (0,3421)	0,395 (0,6809)	
Median	0,000	0,000	
Min; Max	0,00; 1,49	0,00; 2,93	
Geschätzte Rate	0,17	0,39	



Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Periphere Attacken</b>			
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	0,42 [0,28; 0,64] <b>&lt; 0,001</b>
MW (SD)	0,672 (0,9057)	1,318 (1,1431)	
Median	0,330	0,994	
Min; Max	0,00; 4,00	0,00; 4,80	
Geschätzte Rate	0,52	1,22	
<b>Gemischte Attacken</b>			
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	0,87 [0,53; 1,42] 0,570
MW (SD)	0,773 (0,9806)	0,748 (0,9364)	
Median	0,415	0,497	
Min; Max	0,00; 3,81	0,00; 4,47	
Geschätzte Rate	0,63	0,72	
<b>Laryngeale Attacken</b>			
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	0,39 [0,16; 0,97] <b>0,044</b>
MW (SD)	0,083 (0,1678)	0,179 (0,2946)	
Median	0,000	0,000	
Min; Max	0,00; 0,66	0,00; 0,99	
Geschätzte Rate	0,07	0,17	
<b>APeX-J</b>			
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	
<b>Abdominale Attacken</b>			
n (%)	7 (100)	6 (100)	0,91 [0,05; 16,04] 0,946
MW (SD)	0,024 (0,0626)	0,040 (0,0985)	
Median	0,000	0,000	
Min; Max	0,00; 0,17	0,00; 0,24	
Geschätzte Rate	0,02	0,03	
<b>Periphere Attacken</b>			
n (%)	7 (100)	6 (100)	0,44 [0,17; 1,12] 0,086
MW (SD)	0,568 (0,5886)	1,331 (0,9338)	
Median	0,166	1,259	
Min; Max	0,00; 1,49	0,17; 2,65	
Geschätzte Rate	0,56	1,27	

Studie	Bertralstat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Gemischte Attacken</b>			
n (%)	7 (100)	6 (100)	0,65 [0,33; 1,28] 0,211
MW (SD)	0,497 (0,5151)	1,336 (1,7893)	
Median	0,331	0,611	
Min; Max	0,00; 1,49	0,00; 4,80	
Geschätzte Rate	0,46	0,71	
<b>Laryngeale Attacken</b>			
n (%)	7 (100)	6 (100)	NE
MW (SD)	0,142 (0,1491)	0,193 (0,1247)	
Median	0,166	0,166	
Min; Max	0,00; 0,33	0,00; 0,33	
Geschätzte Rate	NE	NE	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht abschätzbar (not estimable); SD: Standardabweichung (standard deviation)			

Es zeigte sich in beiden Studien eine geringere Rate an abdominalen bestätigten HAE-Attacken (APeX-2 Rate Ratio: 0,44; 95 %-KI: [0,18; 1,09];  $p = 0,076$ ; APeX-J Rate Ratio: 0,91; 95 %-KI: [0,05; 16,04];  $p = 0,946$ ) sowie eine geringere Rate an gemischten bestätigten HAE-Attacken (APeX-2 Rate Ratio: 0,87; 95 %-KI: [0,53; 1,42];  $p = 0,570$ ; APeX-J Rate Ratio: 0,65; 95 %-KI: [0,33; 1,28];  $p = 0,211$ ), bei einer prophylaktischen Therapie mit Bertralstat im Vergleich zu Placebo. Die Unterschiede waren jeweils jedoch nicht statistisch signifikant.

Bei den peripheren bestätigten HAE-Attacken zeigte sich eine statistisch signifikant geringere Rate innerhalb der Studie APeX-2 bei einer prophylaktischen Therapie mit Bertralstat im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio: 0,42; 95 %-KI: [0,28; 0,64];  $p < 0,001$ ). Auch innerhalb der Studie APeX-J reduzierte sich die Rate um etwa den gleichen Anteil, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Rate Ratio: 0,44; 95 %-KI: [0,17; 1,12];  $p = 0,086$ ).

Auch bei den lebensbedrohlichen laryngealen bestätigten HAE-Attacken zeigte sich eine statistisch signifikant geringere Rate innerhalb der Studie APeX-2 bei einer prophylaktischen Therapie mit Bertralstat im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio: 0,39; 95 %-KI: [0,16; 0,97];  $p = 0,044$ ). In der Studie APeX-J konnte keine geschätzte Rate für das Auftreten laryngealer Attacken berechnet werden, dementsprechend liegt hierfür kein Rate Ratio vor (Tabelle 4-42).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

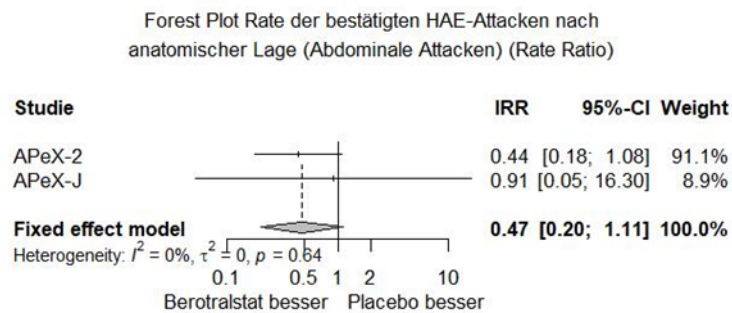


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage: abdominale Attacken“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Über beide Studien hinweg zeigte sich eine geringere Rate an abdominalen bestätigten HAE-Attacken bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotralsat im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio: 0,47; 95 %-KI: [0,20; 1,11];  $p = 0,0845$ ).

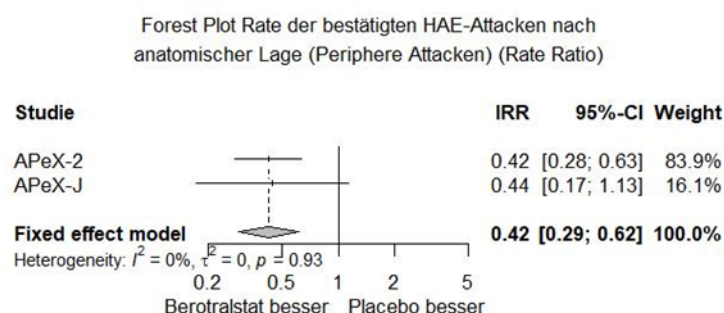


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage: periphere Attacken“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Über beide Studien hinweg zeigte sich eine statistisch signifikant geringere Rate an peripheren bestätigten HAE-Attacken bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio: 0,42; 95 %-KI: [0,29; 0,62];  $p < 0,001$ ).

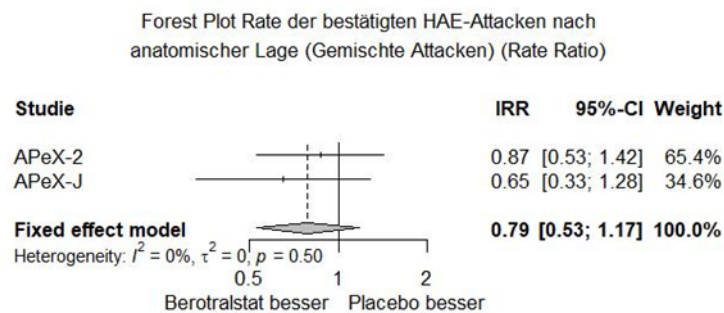


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage: gemischte Attacken“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Über beide Studien hinweg zeigte sich eine geringere Rate an bestätigten gemischten HAE-Attacken bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio: 0,79; 95 %-KI: [0,53; 1,17];  $p = 0,2378$ ).

Für den Endpunkt der laryngealen bestätigten HAE-Attacken konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden, da in der Studie APeX-J die geschätzte Rate nicht berechnet werden konnte.

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.

#### 4.3.1.3.2.1.5 Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern – APeX-2 und APeX-J

Tabelle 4-43: Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (Attacken/Monat; ITT Population)

Studie	Berotalstat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>			
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	0,52 [0,34; 0,78] <b>0,002</b>
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	
MW (SD)	1,440 (1,6932)	2,208 (1,7110)	
Median	0,994	1,988	
Min; Max	0,00; 7,46	0,00; 7,46	
Geschätzte Rate	1,06	2,05	
<b>APeX-J</b>			
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	0,42 [0,24; 0,74] <b>0,003</b>
n (%)	7 (100)	6 (100)	
MW (SD)	0,805 (0,7497)	2,431 (1,7587)	
Median	0,663	2,322	
Min; Max	0,17; 1,99	0,66; 5,47	
Geschätzte Rate	0,77	1,82	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation)			

Es zeigte sich in beiden Studien bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotalstat im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant geringere Rate an bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (APeX-2 Rate Ratio: 0,52; 95 %-KI: [0,34; 0,78]; p = 0,002; APeX-J Rate Ratio: 0,77; 95 %-KI: [0,34; 0,74]; p = 0,003) (Tabelle 4-43).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

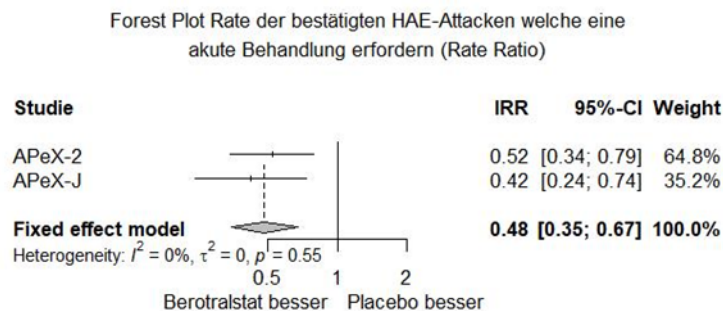


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Über beide Studien hinweg zeigte sich bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant geringere Rate an bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (Rate Ratio: 0,48; 95 %-KI: [0,35; 0,67];  $p < 0,001$ ).

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.

#### 4.3.1.3.2.1.6 Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken – APeX-2 und APeX-J

Tabelle 4-44: Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken (Dosen/Monat; ITT Population)

Studie	Berotralstat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>			
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	0,47 [0,30; 0,73] <b>&lt; 0,001</b>
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	
MW (SD)	1,697 (1,8286)	3,023 (2,9748)	
Median	1,243	2,154	
Min; Max	0,00; 7,62	0,00; 13,09	
Geschätzte Rate	1,32	2,79	

Studie	Berotalstat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-J</b>			
N	<b>7</b>	<b>6</b>	0,49 [0,30; 0,80] <b>0,004</b>
n (%)	7 (100)	6 (100)	
MW (SD)	1,089 (0,9267)	3,063 (2,4389)	
Median	1,160	2,563	
Min; Max	0,17; 2,15	0,66; 7,62	
Geschätzte Rate	1,06	2,16	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation)			

Es zeigte sich bei beiden Studien in der Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken eine statistisch signifikant geringere Anzahl an Dosen pro Monat (APeX-2 Rate Ratio: 0,47; 95 %-KI: [0,30; 0,73];  $p < 0,001$  und APeX-J Rate Ratio: 0,49; 95 %-KI: [0,30; 0,80];  $p < 0,001$ ) bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotalstat im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-44).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

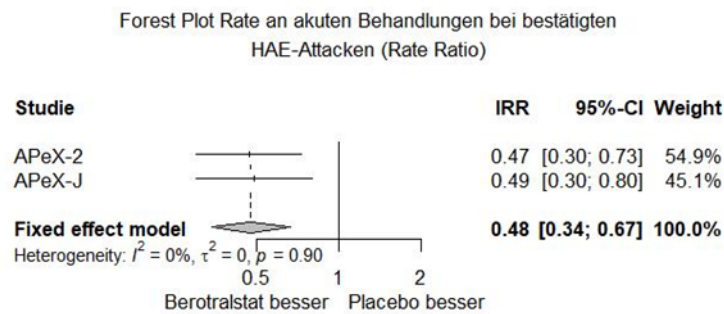


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Über beide Studien hinweg zeigte sich eine statistisch signifikant geringere Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio: 0,48; 95 %-KI: [0,34; 0,67];  $p < 0,001$ ).

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.



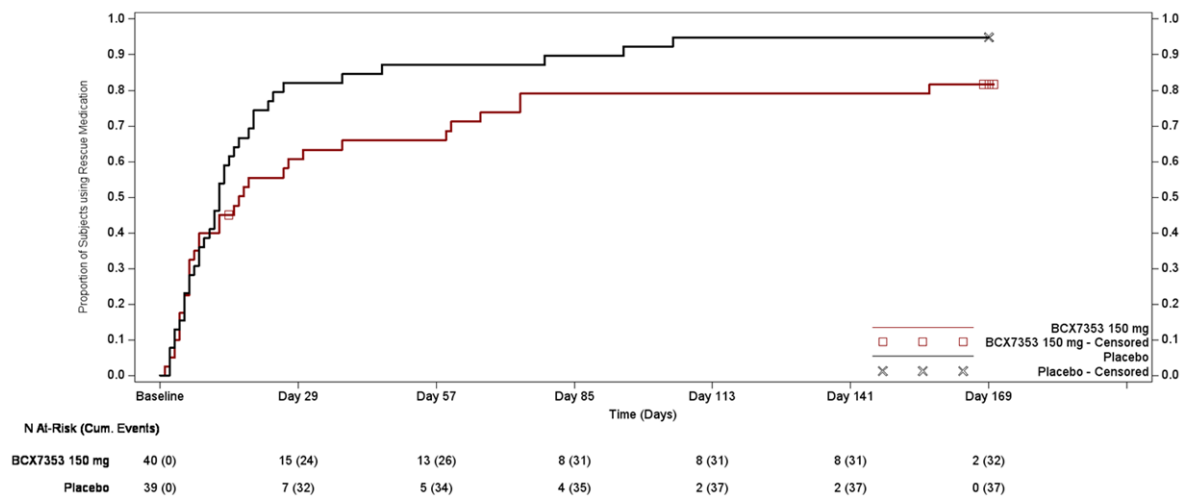
#### 4.3.1.3.2.1.7 Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung – APeX-2 und APeX-J

Tabelle 4-45: Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung (ITT Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>			
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	0,657 [0,407; 1,061] 0,086
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	
25. Perzentil [95 %-KI]	6,0 [4,0; 8,0]	6,0 [3,0; 9,0]	
Median [95 %-KI]	16,0 [7,0; 37,0]	12,0 [8,0; 16,0]	
75. Perzentil [95 %-KI]	73,0 [26,0; NA]	22,0 [14,0; 78,0]	
<b>APeX-J</b>			
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	0,436 [0,131; 1,456] 0,177
n (%)	7 (100)	6 (100)	
25. Perzentil [95 %-KI]	10,0 [8,0; 30,0]	6,0 [6,0; 14,0]	
Median [95 %-KI]	30,0 [8,0; 49,0]	10,5 [6,0; 38,0]	
75. Perzentil [95 %-KI]	49,0 [12,0; 137,0]	29,0 [6,0; 38,0]	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht verfügbar (not available)			

**Kaplan-Meier Kurven für die Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung**

**APeX-2**



**APeX-J**

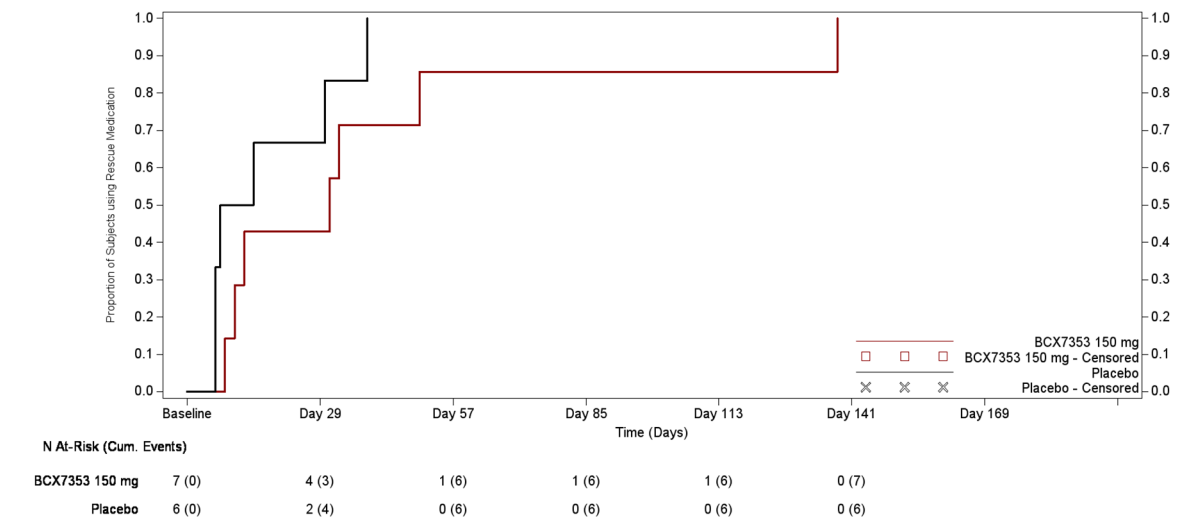


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung

Es zeigte sich in beiden Studien ein geringeres Risiko, bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotrastat im Vergleich zu Placebo eine akute Behandlung zu benötigen, jedoch ohne statistische Signifikanz zu erreichen (APeX-2 HR: 0,657; 95 %-KI: [0,407; 1,061]; p = 0,086; APeX-J HR: 0,436; 95 %-KI: [0,131; 1,456]; p = 0,177), (Tabelle 4-45). Die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven zeigten bereits während des ersten Behandlungsmonats eine deutliche Separierung und die Kurven bleiben über den weiteren Zeitverlauf klar voneinander getrennt (Abbildung 4-15).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

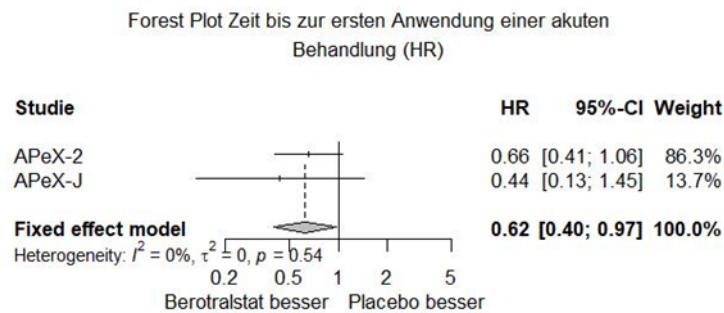


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer HR

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Es zeigte sich ein statistisch signifikant geringeres Risiko bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo eine akute Behandlung zu benötigen (HR: 0,62; 95 %-KI: [0,40; 0,97];  $p = 0,0361$ ).

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.

**4.3.1.3.2.2 Attackenfreiheit – APeX-2 und APeX-J**

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung der Attackenfreiheit

Studie	Operationalisierung
APeX-2	<p>Der Endpunkt Attackenfreiheit wurde wie folgt operationalisiert:</p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und Anteil der Patienten ohne Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population)</li> <li>Zeit bis zur ersten Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke (ITT Population)</li> </ul> <p>Als frei von Attacken galt ein Patient, wenn für den entsprechenden Zeitraum keine Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke dokumentiert wurde. Patienten ohne eine Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke, welche die Studie vorzeitig abbrachen, galten nicht als frei von Attacken.</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und Anteil der Patienten ohne Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population; effektive Dosierungsphase)</li> </ul> <p><u>Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT Population: Alle randomisierten Patienten.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT Population: Erste Dosis in Teil 1 (Tag 1) bis zur ersten Dosis in Teil 2 (Tag 168).</li> <li>Effektive Dosierungsphase: Tag 8 bis zur ersten Dosis in Teil 2 (Tag 168).</li> </ul> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Die Bestimmung von RR, OR und ARR erfolgte mittels Vierfeldertafel. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), erfolgte entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen.</p> <p>Das Hazard Ratio und dazugehörige Berechnungen wurden mittels Cox-Regression mit Behandlung als festen Effekt berechnet.</p>
APeX-J	<p>Siehe APeX-2 bis auf folgenden Unterschied:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In der Studie APeX-J wurden die vom Prüfarzt gesammelten Information zusammen mit den Einträgen aus dem eDiary von einem unabhängigen Experten geprüft und jedes Event aus dem eDiary wurde entweder als Angioödem-Event bestätigt oder verworfen. Innerhalb dieses Nutzenbewertungsdossiers wird in Übereinstimmung der deutschen Definition von HAE-Attacken von „bestätigten HAE-Attacken“ gesprochen.</li> </ul>
<p>ARR: absolute Risikoreduktion; eDiary: elektronisches Tagebuch (electronic diary); HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>	

Tabelle 4-47: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen zur Attackenfreiheit

APeX-2 und APeX-J	Referenz
<b>Analyse</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunkt</li> </ul>	
<u>Hauptanalysen</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population)</li> </ul>	Tabelle 4-49
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke</li> </ul>	Tabelle 4-50
<u>Sensitivitätsanalyse</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population; effektive Dosierungsphase)</li> </ul>	Anhang 4-G-Tabelle 4-10
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat	

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Attackenfreiheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APeX-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-J	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung des für dieses Dossier relevanten und berichteten Teil 1 der Studie APeX-2 sowie der Studie APeX-J erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Attackenfreiheit“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

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

#### 4.3.1.3.2.1 Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen – APeX-2 und APeX-J

Tabelle 4-49: Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>					
n/N (%)	2/40 (5)	1/39 <sup>1</sup> (2,6)	2,000 [0,174; 22,997] 0,578	-0,024 [-0,108; 0,059] 0,569	1,950 [0,184; 20,644] 0,579
<b>APeX-J</b>					
n/N (%)	0/7 (0)	0/6 (0)	0,867 [0,015; 50,154] 0,945	0,009 [-0,245; 0,263] 0,945	0,875 [0,020; 38,585] 0,945
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. ARR: absolute Risikoreduktion; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Es zeigte sich in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Anzahl und den Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacken über 24 Wochen (APeX-2 RR: 1,950; 95 %-KI: [0,184; 20,644]; p = 0,579; APeX-J RR: 0,875; 95 %-KI: [0,020; 38,585]; p = 0,945) (Tabelle 4-49).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

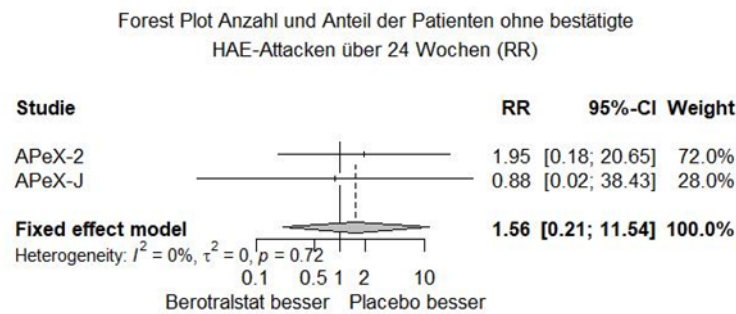


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Über beide Studien hinweg zeigte sich wie auch in den Einzelstudien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen für die Anzahl und den Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (RR: 1,56; 95 %-KI: [0,21; 11,54];  $p = 0,6644$ ).

Die Darstellung der Meta-Analysen für die Effektschätzer OR und ARR erfolgt in Anhang 4-G G.3.

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.

**4.3.1.3.2.2 Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke – APeX-2 und APeX-J**

Tabelle 4-50: Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke (Tage; ITT Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>			
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	
	Patienten unter Risiko (%); kumulative Events	Patienten unter Risiko (%); kumulative Events	
Baseline – Tag 28	40 (100); 27	39 <sup>1</sup> (100); 35	
Tag 29 – 56	12 (30,0); 30	4 (10,3); 36	
Tag 57 – 84	9 (22,5); 35	3 (7,7); 37	
Tag 85 – 112	4 (10,0); 36	2 (5,1); 38	
Tag 113 – 140	3 (7,5); 37	1 (2,6); 38	
Tag 141 – 168	2 (5,0); 37	1 (2,6); 38	
Tag 169 – Ende des Teil 1	1 (2,5); 37	0 (0); 38	
n (%)	40 (100)	39 <sup>1</sup> (97,5)	
25. Perzentil [95 %-KI]	5,0 [3,0; 7,0]	5,0 [2,0; 6,0]	0,730 [0,460; 1,158] 0,181
Median [95 %-KI]	10,0 [6,0; 18,0]	11,0 [6,0; 13,0]	
75. Perzentil [95 %-KI]	51,0 [17,0; 74,0]	17,0 [13,0; 19,0]	
<b>APeX-J</b>			
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	
	Patienten unter Risiko (%); kumulative Events	Patienten unter Risiko (%); kumulative Events	
Baseline – Tag 28	7 (100); 4	6 (100); 5	
Tag 29 – 56	3 (42,9); 6	1 (16,7); 6	
Tag 57 – 84	1 (14,3); 6	0 (0); 6	
Tag 85 – 112	1 (14,3); 6	0 (0); 6	
Tag 113 – 140	1 (14,3); 7	0 (0); 6	
Tag 141 – 168	0 (0); 7	0 (0); 6	
Tag 169 – Ende des Teil 1	0 (0); 7	0 (0); 6	
n (%)	7 (100)	6 (100)	
25. Perzentil [95 %-KI]	10,0 [8,0; 27,0]	5,0 [3,0; 13,0]	0,429 [0,129; 1,431] 0,169
Median [95 %-KI]	27,0 [8,0; 48,0]	9,5 [3,0; 38,0]	
75. Perzentil [95 %-KI]	48,0 [12,0; 137,0]	14,0 [5,0; 38,0]	



Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>			
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse			

**Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke**

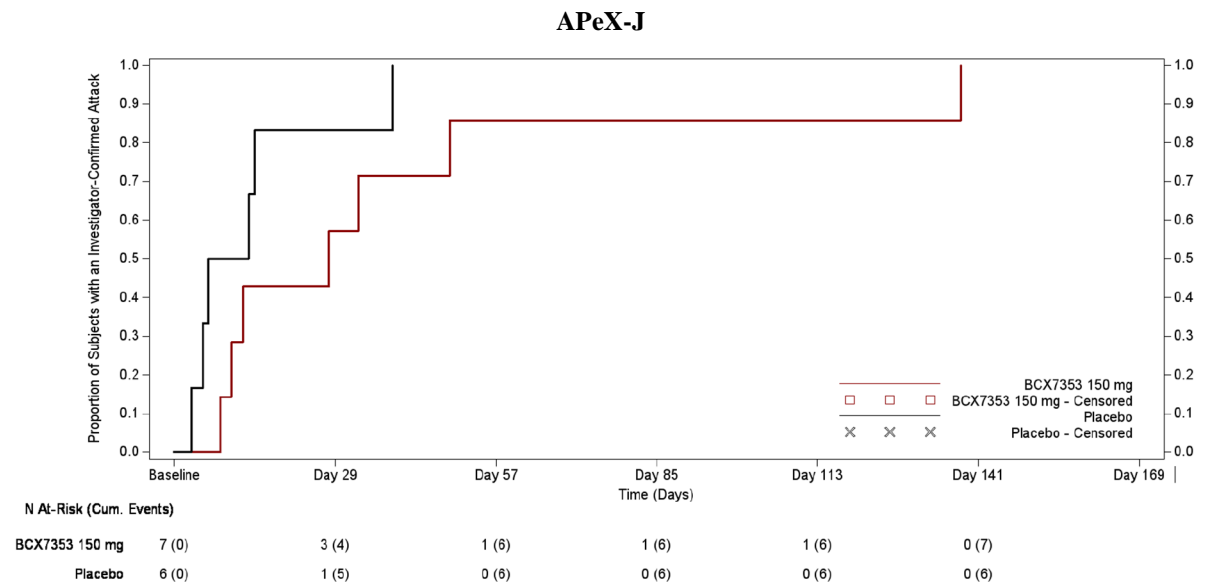
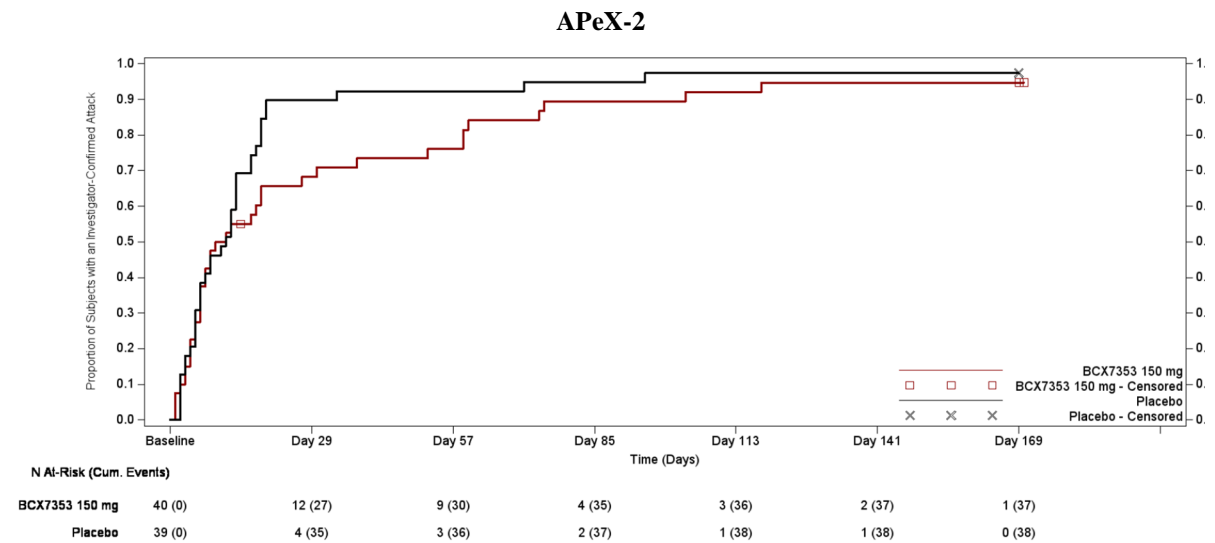


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke

Es zeigte sich in beiden Studien bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo ein statistisch nicht signifikantes geringeres Risiko, eine bestätigte HAE-Attacke zu erleiden (APeX-2 HR: 0,730; 95 %-KI: [0,460; 1,158];  $p = 0,181$ ; APeX-J HR: 0,429; 95 %-KI: [0,129; 1,431];  $p = 0,169$ ) (Tabelle 4-50). Die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven zeigten bereits während des ersten Behandlungsmonats eine deutliche Separierung und die Kurven bleiben über den weiteren Zeitverlauf klar voneinander getrennt (Abbildung 4-18).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

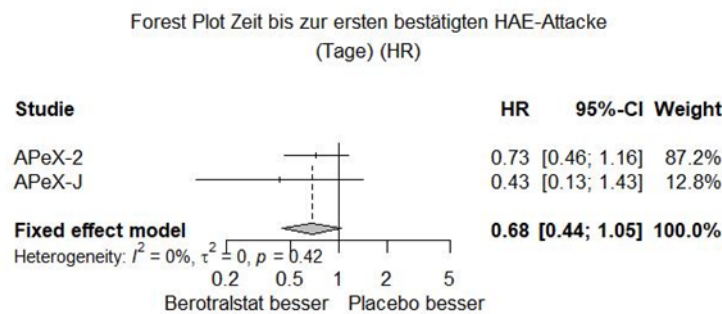


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer HR

Der Heterogenitätstest liefert einen  $p$ -Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Es zeigte sich bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo ein statistisch nicht signifikantes geringeres Risiko, eine bestätigte HAE-Attacke zu erleiden (HR: 0,68; 95 %-KI: [0,44; 1,05];  $p = 0,0816$ ).

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.

**4.3.1.3.2.3 Angioödemsymptome – APeX-2 und APeX-J**

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Angioödemsymptome

Studie	Operationalisierung
APeX-2	<p>Der Endpunkt Angioödemsymptome wurde wie folgt operationalisiert:</p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (ITT Population)</li> </ul> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (ITT Population; effektive Dosierungsphase)</li> <li>Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (PP Population)</li> </ul> <p><u>Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT Population: Alle randomisierten Patienten.</li> <li>PP Population: Patienten der Safety Population, welche Teil 1 abgeschlossen haben und mindestens eine Protokoll Übereinstimmung von 85 % (basierend auf der eingenommen Kapselanzahl) aufwiesen. Zusätzlich wurde vor Schließung der Datenbank eine Entscheidung getroffen, ob ein Patient aufgrund einer bedeutenden Abweichung vom Protokoll ausgeschlossen werden sollte.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT Population, PP Population: Erste Dosis in Teil 1 (Tag 1) bis zur ersten Dosis in Teil 2 (Tag 168).</li> <li>Effektive Dosierungsphase: Tag 8 bis zur ersten Dosis in Teil 2 (Tag 168).</li> </ul> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Die Anzahl der Tage mit Angioödemsymptomen ist die Summe der Tage an denen während der Erfassungsphase mindestens ein Symptom während einer Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacke dokumentiert wurde.</p> <p>Für das allgemeine Modell basierte die Berechnung auf einem ANCOVA Modell mit Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken zu Baseline und der Behandlung als festen Effekten.</p>
APeX-J	<p>Siehe APeX-2, bis auf folgenden Unterschied:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In der Studie APeX-J wurden die vom Prüfarzt gesammelten Information zusammen mit den Einträgen aus dem eDiary von einem unabhängigen Experten geprüft und jedes Event aus dem eDiary wurde entweder als Angioödem-Event bestätigt oder verworfen. Innerhalb dieses Nutzenbewertungsdossiers wird in Übereinstimmung der deutschen Definition von HAE-Attacken von „bestätigten HAE-Attacken“ gesprochen.</li> </ul>
<p>ANCOVA: Analysis of covariance; eDiary: elektronisches Tagebuch (electronic diary); HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; PP: Per Protokoll</p>	

Tabelle 4-52: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen zu Angioödemsymptomen

APeX-2 und APeX-J	Referenz
<b>Analyse</b>	
• Endpunkt	
<u>Hauptanalyse</u>	
• Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (ITT Population)	Tabelle 4-54
<u>Sensitivitätsanalysen</u>	
• Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (ITT Population; effektive Dosierungsphase)	Anhang 4-G-Tabelle 4-11
• Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (PP Population)	Anhang 4-G-Tabelle 4-12
ITT: Intention to treat; PP: Per Protokoll	

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Angioödemsymptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APeX-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-J	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung des für dieses Dossier relevanten und berichteten Teil 1 der Studien APeX-2 und APeX-J erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Angioödemsymptome“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

#### 4.3.1.3.2.3.1 Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen – APeX-2 und APeX-J

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

Tabelle 4-54: Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (ITT Population)

Studie	Berotalstat 150 mg	Placebo	Berotalstat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Anzahl		Anteil		
<b>APeX-2</b>					
N	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	-0,078 [-0,135; -0,020] <b>0,009</b>
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	
MW (SD)	19,4 (21,50)	29,2 (24,29)	0,122 (0,1288)	0,194 (0,1454)	
Median	11,5	21,0	0,080	0,154	
Min; Max	0; 88	0; 84	0,00; 0,52	0,00; 0,50	
LS Mean (SE)			0,119 (0,0203)	0,197 (0,0205)	
<b>APeX-J</b>					
N	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	-0,127 [-0,259; 0,005] 0,058
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	
MW (SD)	16,6 (15,86)	41,5 (26,46)	0,098 (0,0939)	0,255 (0,1492)	
Median	9,0	40,0	0,053	0,264	
Min; Max	3; 46	13; 71	0,02; 0,27	0,08; 0,42	
LS Mean (SE)			0,112 (0,0398)	0,239 (0,0431)	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error)					

Bei der Anzahl und dem Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen zeigte sich in der Studie APeX-2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Behandlung mit Berotalstat im Vergleich zu Placebo (LS MD: -0,078; 95 %-KI: [-0,135; -0,020]; p = 0,009). Auch in der Studie APeX-J zeigte sich ein Vorteil für Berotalstat im Vergleich zu Placebo, der jedoch nicht statistisch signifikant war (LS MD: -0,127; 95 %-KI: [-0,259; 0,005]; p = 0,058) (Tabelle 4-54).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

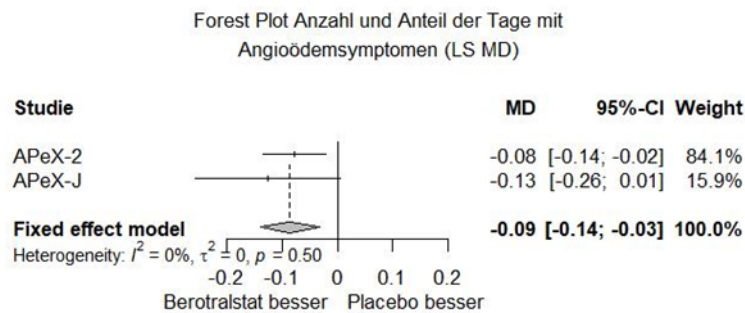


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Über beide Studien hinweg zeigte sich bei der Anzahl und dem Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo (LS MD: -0,09; 95 %-KI: [-0,14; -0,03];  $p = 0,0014$ ).

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.

**4.3.1.3.2.4 EQ-5D VAS – APeX-2 und APeX-J**

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
APeX-2	<p>Der EQ-5D-5L ist ein etablierter und validierter Fragebogen zur Erfassung des Gesundheitszustandes und wird indikationsübergreifend eingesetzt.</p> <p>Die VAS des EQ-5D erfasst den vom Patienten selbst berichteten Gesundheitszustand über eine 20 cm lange vertikale visuelle Analogskala. Die Skala umfasst einen Bereich von 0 bis 100, wobei 0 für „schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ und 100 für „bester vorstellbarer Gesundheitsstatus“ steht.</p> <p>Für weitere Details zum EQ-5D-5L siehe Abschnitt 4.2.5.2</p> <p>Die Erhebung wurde wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung des Gesundheitszustandes zu Baseline gemäß EQ-5D VAS in Woche 4, 8, 12, 18 und 24</li> </ul> <p><u>Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT Population: Alle randomisierten Patienten.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <p>ITT Population: Erste Dosis in Teil 1 (Tag 1) bis zur ersten Dosis in Teil 2 (Tag 168).</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Die statistische Berechnung der Veränderung zu Baseline erfolgte mittels MMRM. Für das allgemeine Modell mit HAE-Attackenrate zu Baseline wurden der VAS Score zu Baseline, die Behandlungsgruppe, die Visite und eine Interaktionsvariable aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte gesetzt. Der Patient ging als zufälliger Effekt in das Modell ein.</p>
APeX-J	Siehe APeX-2.
EQ-5D(-5L): European Quality of Life – 5 Dimensionen (5 Level); ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; VAS: Visuelle Analogskala	

Tabelle 4-56: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen für die EQ-5D VAS

APeX-2 und APeX-J	Referenz
<p><b>Analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Endpunkt</li> </ul>	
<p><u>Hauptanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung zu Baseline im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (ITT Population)</li> </ul>	Tabelle 4-59
EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen; ITT: Intention to treat; VAS: Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen; ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung des für dieses Dossier relevanten und berichteten Teil 1 der Studien APeX-2 und APeX-J erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-58: Anteil der Patienten mit Bewertung des EQ-5D VAS

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo
	Beobachtet n (%)	Beobachtet n (%)	Veränderung zu Baseline n (%)	Veränderung zu Baseline n (%)
<b>APeX-2</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>
Baseline	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>		
Woche 4	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>
Woche 8	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>
Woche 12	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>
Woche 18	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>
Woche 24	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>
<b>APeX-J</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 6</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 6</b>
Baseline	7 (100)	6 (100)		
Woche 4, 8, 12, 18, 24	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)

<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation.  
EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; VAS: Visuelle Analogskala



Die Rücklaufquote lag über beide Studien hinweg bei mindestens 90 %. Bezogen auf die ITT Population ist damit die vom G-BA gestellte Anforderung einer Rücklaufquote von mindestens 70 % erfüllt.

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

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

Tabelle 4-59: Veränderung zu Baseline im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (ITT Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>APeX-2</b>						
N	40	40	40	40		
<b>Baseline</b>						
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>				
MW (SD)	82,9 (12,63)	85,2 (10,79)				
Median	85,0	82,0				
Min; Max	43; 100	55; 100				
LS Mean (SE)						
<b>Woche 4</b>						
n (%)	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	2,41 [-3,5; 6,1] 0,587	0,2 [-0,2; 0,7]
MW (SD)	85,4 (12,15)	85,0 (11,31)	2,7 (13,29)	-0,2 (11,19)		
Median	90,0	89,0	5,0	0,0		
Min; Max	50; 100	40; 100	-50; 30	-40; 34		
LS Mean (SE)			2,1 (1,71)	0,8 (1,69)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 8</b>						
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	1,4 [-2,9; 5,6] 0,519	0,2 [-0,2; 0,7]
MW (SD)	86,4 (11,88)	85,8 (8,61)	3,6 (10,35)	0,9 (12,75)		
Median	90,0	85,0	5,0	0,0		
Min; Max	50; 100	65; 100	-30; 30	-28; 39		
LS Mean			3,0 (1,51)	1,6 (1,50)		
<b>Woche 12</b>						
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	0,0 [-5,0; 4,9] 0,988	0,1 [-0,4; 0,5]
MW (SD)	85,6 (12,02)	86,4 (9,93)	2,8 (16,06)	1,5 (11,84)		
Median	90,0	90,0	5,0	0,0		
Min; Max	40; 100	60; 100	-55; 40	-25; 41		
LS Mean (SE)			2,2 (1,76)	2,2 (1,76)		
<b>Woche 18</b>						
n (%)	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	-2,4 [-7,9; 3,0] 0,382	-0,1 [-0,6; 0,4]
MW (SD)	83,6 (13,57)	86,4 (10,22)	0,8 (16,19)	2,3 (13,06)		
Median	86,5	86,0	5,0	0,0		
Min; Max	45; 100	65; 100	-55; 40	-33; 40		
LS Mean (SE)			0,2 (1,92)	2,6 (1,95)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 24</b>						
n (%)	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	-0,6 [-5,8; 4,5] 0,807	0,0 [-0,4; 0,5]
MW (SD)	86,0 (11,18)	87,2 (12,06)	3,3 (13,04)	3,1 (14,33)		
Median	85,5	90,0	5,0	1,5		
Min; Max	45; 100	50; 100	-25; 40	-32; 40		
LS Mean (SE)			2,7 (1,80)	3,3 (1,83)		
<b>APeX-J</b>						
N	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>6</b>		
<b>Baseline</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)				
MW (SD)	75,7 (30,61)	80,5 (26,33)				
Median	85,0	86,5				
Min; Max	10; 100	30; 100				
LS Mean (SE)						
<b>Woche 4</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	3,8 [-17,4; 25,0] 0,696	0,4 [-0,7; 1,5]
MW (SD)	86,4 (8,52)	80,8 (21,54)	10,7 (31,68)	0,3 (23,85)		
Median	90,0	85,0	0,0	0,0		
Min; Max	75; 100	55; 100	-10; 80	-38; 30		
LS Mean (SE)			7,7 (6,33)	3,9 (6,85)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 8</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	4,8 [-18,0; 27,5] 0,648	0,5 [-0,6; 1,6]
MW (SD)	85,7 (16,18)	79,2 (19,60)	10,0 (22,17)	-1,3 (23,04)		
Median	90,0	77,5	0,0	-4,0		
Min; Max	60; 100	50; 100	-15; 50	-30; 40		
LS Mean			7,0 (6,77)	2,2 (7,33)		
<b>Woche 12</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-7,6 [-18,2; 3,0] 0,139	0 [-1,1; 1,1]
MW (SD)	85,0 (5,00)	90,8 (10,21)	9,3 (29,50)	10,3 (22,15)		
Median	85,0	92,5	0,0	2,5		
Min; Max	80; 90	80; 100	-20; 70	-13; 50		
LS Mean (SE)			6,3 (3,03)	13,9 (3,30)		
<b>Woche 18</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	3,8 [-13,8; 21,4] 0,618	0,4 [-0,7; 1,5]
MW (SD)	93,6 (4,76)	88,0 (14,70)	17,9 (29,56)	7,5 (27,52)		
Median	90,0	90,0	5,0	0,0		
Min; Max	90; 100	60; 100	-5; 80	-20; 60		
LS Mean (SE)			14,8 (4,79)	11,0 (5,19)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 24</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	12,0 [-3,7; 27,8] 0,120	0,5 [-0,6; 1,7]
MW (SD)	87,1 (13,50)	73,3 (7,53)	11,4 (37,16)	-7,2 (30,66)		
Median	90,0	75,0	0,0	-15,0		
Min; Max	60; 100	65; 80	-35; 85	-35; 50		
LS Mean (SE)			8,4 (4,67)	-3,6 (5,06)		
<p><sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Es zeigte sich in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung zu Baseline im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

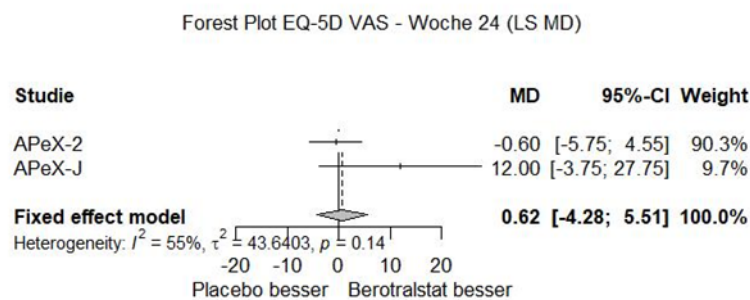


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in Woche 24“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

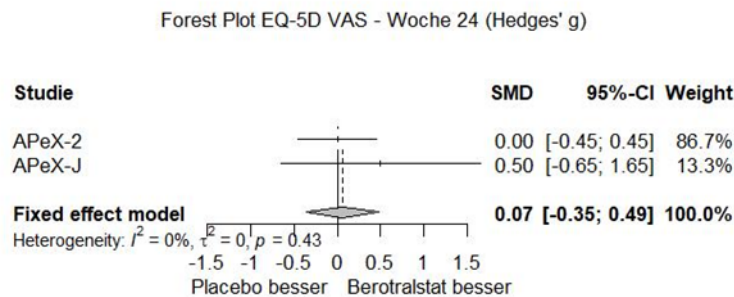


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in Woche 24“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges' g

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Wie auch in den Einzelstudien zeigte sich in der Veränderung zu Baseline im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS kein statistisch signifikanter Unterschied (LS MD: 0,62; 95 %-KI: [-4,28; 5,51];  $p = 0,8049$ ; Hedges'  $g$ : 0,07; 95 %-KI: [-0,35; 0,49]).

Die Darstellung der Meta-Analysen für Woche 4, 8, 12 und 18 erfolgt in Anhang 4-G G.4

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.



### 4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – APeX-2

#### 4.3.1.3.3.1 AE-QoL – APeX-2 und APeX-J

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung des AE-QoL

Studie	Operationalisierung
APeX-2	<p>Der AE-QoL ist ein validiertes zuverlässiges Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit wiederholt auftretenden Angioödemem [11].</p> <p>Der AE-QoL besteht aus einem Gesamtscore und den folgenden 4 Domänen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Funktionsfähigkeit (functioning)</li> <li>• Erschöpfung/Gemütslage (fatigue/mood)</li> <li>• Angst/Schamgefühl (fears/shame)</li> <li>• Ernährung (food or nutrition)</li> </ul> <p>Jedes vom Patienten ausgefüllt Item erhält einen Punktwert (0 = Nie, 1 = Selten, 2 = Gelegentlich, 3 = Oft und 4 = Sehr oft) je nach gewählter Antwort. Die erste Antwortoption gibt 0 Punkte, die Zweite 1 Punkt, die Dritte 2 Punkte, etc.</p> <p>Der AE-QoL Gesamtscore und die Scores der einzelnen Domänen wurden mit folgender Formel berechnet:</p> $\left( \sum \text{Items} \right) \div \left( \max \sum \text{Items} \right) \times 100$ <p><math>\sum</math> Items = Summe der berichteten Items pro Fallbericht  Max <math>\sum</math> Items = Summe des maximal möglichen Wertes für jede Domäne  Hieraus resultiert eine kalkulierte Spanne von 0 (am besten) bis 100 (am schlechtesten).  Für weitere Details zum AE-QoL siehe Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Eine Veränderung um mindestens 6 Punkten gilt als MCID für den AE-QoL und wird daher dementsprechend zur Analyse dieses Endpunktes verwendet [12].</p> <p>Die Erfassung des AE-QoL wurde operationalisiert als:</p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; ITT Population)</li> <li>• Veränderung des AE-QoL zu Baseline für den Gesamtscore und jeweils für die 4 Domänen (in Woche 4, 8, 12, 18 und 24; ITT Population)</li> </ul> <p><u>Sensitivitätsanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des AE-QoL zu Baseline für den Gesamtscore und jeweils für die 4 Domänen (in Woche 4, 8, 12, 18 und 24; PP Population)</li> </ul> <p><u>Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT Population: Alle randomisierten Patienten.</li> <li>• PP Population: Patienten der Safety Population, welche Teil 1 abgeschlossen haben und mindestens eine Protokoll Übereinstimmung von 85 % (basierend auf der eingenommen Kapselanzahl) aufwiesen. Zusätzlich wurde vor Schließung der Datenbank eine Entscheidung getroffen, ob ein Patient aufgrund einer bedeutenden Abweichung vom Protokoll ausgeschlossen werden sollte.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>ITT Population, PP Population: Erste Dosis in Teil 1 (Tag 1) bis zur ersten Dosis in Teil 2 (Tag 168).</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Die Bestimmung von RR, OR und ARR erfolgte mittels Vierfeldertafel. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), erfolgte entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen.</p> <p>Die statistische Berechnung der Veränderung zu Baseline erfolgte mittels MMRM. Für das allgemeine Modell mit HAE-Attackenrate zu Baseline wurden der AE-QoL zu Baseline, die Behandlung, die Visite und eine Interaktionsvariable aus Visite und Behandlung als feste Effekte gesetzt. Der Patient ging als zufälliger Effekt in das Modell ein.</p>
APeX-J	Siehe APeX-2.
<p>AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ARR: absolute Risikoreduktion; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention to treat; MCID: minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); MMRM: Mixed effect Model Repeated Measures; OR: Odds Ratio; PP: Per Protokoll; RR: Relatives Risiko</p>	

Tabelle 4-61: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen für den AE-QoL

APeX-2 und APeX-J	Referenz
<p><b>Analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunkt</li> </ul>	
<p><u>Hauptanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; ITT Population)</li> <li>• Veränderung zu Baseline im AE-QoL (ITT Population) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtscore</li> <li>○ Score der Domäne Funktionsfähigkeit</li> <li>○ Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage</li> <li>○ Score der Domäne Angst/Schamgefühl</li> <li>○ Score der Domäne Ernährung</li> </ul> </li> </ul>	<p>Tabelle 4-64</p> <p>Tabelle 4-65</p> <p>Tabelle 4-66</p> <p>Tabelle 4-67</p> <p>Tabelle 4-68</p> <p>Tabelle 4-69</p>
<p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung zu Baseline im AE-QoL (PP Population) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtscore</li> <li>○ Score der Domäne Funktionsfähigkeit</li> <li>○ Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage</li> <li>○ Score der Domäne Angst/Schamgefühl</li> <li>○ Score der Domäne Ernährung</li> </ul> </li> </ul>	<p>Anhang 4-G-Tabelle 4-13</p> <p>Anhang 4-G-Tabelle 4-14</p> <p>Anhang 4-G-Tabelle 4-15</p> <p>Anhang 4-G-Tabelle 4-16</p> <p>Anhang 4-G-Tabelle 4-17</p> <p>Anhang 4-G-Tabelle 4-18</p> <p>Anhang 4-G-Tabelle 4-19</p> <p>Anhang 4-G-Tabelle 4-20</p> <p>Anhang 4-G-Tabelle 4-21</p> <p>Anhang 4-G-Tabelle 4-22</p>

<b>APeX-2 und APeX-J</b>	<b>Referenz</b>
<b>Analyse</b> • Endpunkt	
AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ITT: Intention to treat; MCID: minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); PP: Per Protokoll;	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den AE-QoL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APeX-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-J	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung des für dieses Dossier relevanten und berichteten Teil 1 der Studien APeX-2 und APeX-J erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „AE-QoL“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-63: Anteil der Patienten mit Bewertung des AE-QoL

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo
	Beobachtet n (%)	Beobachtet n (%)	Veränderung zu Baseline n (%)	Veränderung zu Baseline n (%)
<b>APeX-2</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>
Baseline	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>		
Woche 4	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>
Woche 8	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>
Woche 12	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>
Woche 18	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>
Woche 24	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>
<b>APeX-J</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 6</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 6</b>
Baseline	7 (100)	6 (100)		
Woche 4, 8, 12, 18, 24	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)

Hinweis: Die Angaben beziehen sich jeweils auf den Gesamtscore sowie die Scores der Domänen (Funktionsfähigkeit; Erschöpfung/Gemütslage; Angst/Schamgefühl; Ernährung).

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

AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse

Die Rücklaufquote lag über beide Studien hinweg sowohl für den Gesamtscore als auch für die Scores der entsprechend Subdomänen bei mindestens 90 %. Bezogen auf die ITT Population ist damit die vom G-BA gestellte Anforderung einer Rücklaufquote von mindestens 70 % erfüllt.

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

Tabelle 4-64: Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; ITT Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>					
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>40</b>			
<b>Woche 4</b>					
<b>n/N (%)</b>	25/38 (65,8)	18/39 (46,2) <sup>1</sup>	2,244 [0,895; 5,627] 0,085	-0,196 [-0,414; 0,021] 0,077	1,425 [0,947; 2,146] 0,090

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Woche 8</b>					
n/N (%)	23/38 (60,5)	22/38 (57,9) <sup>1</sup>	1,115 [0,446; 2,785] 0,815	-0,026 [-0,247; 0,195] 0,815	1,045 [0,720; 1,519] 0,816
<b>Woche 12</b>					
n/N (%)	24/38 (63,2)	22/38 (57,9) <sup>1</sup>	1,247 [0,496; 3,133] 0,639	-0,053 [-0,272; 0,167] 0,638	1,091 [0,758; 1,570] 0,639
<b>Woche 18</b>					
n/N (%)	26/38 (68,4)	20/36 (55,6) <sup>1</sup>	1,733 [0,671; 4,476] 0,256	-0,129 [-0,348; 0,091] 0,251	1,232 [0,856; 1,771] 0,261
<b>Woche 24</b>					
n/N (%)	24/38 (63,2)	21/36 (58,3) <sup>1</sup>	1,224 [0,481; 3,118] 0,671	-0,048 [-0,271; 0,174] 0,671	1,083 [0,750; 1,564] 0,672
<b>APeX-J</b>					
N	<b>7</b>	<b>6</b>			
<b>Woche 4</b>					
n/N (%)	2/7 (28,6)	4/6 (66,7)	0,200 [0,019; 2,118] 0,181	0,381 [-0,123; 0,885] 0,139	0,429 [0,117; 1,574] 0,202
<b>Woche 8</b>					
n/N (%)	3/7 (42,9)	3/6 (50,0)	0,750 [0,084; 6,710] 0,797	0,071 [-0,471; 0,614] 0,796	0,857 [0,266; 2,765] 0,796
<b>Woche 12</b>					
n/N (%)	4/7 (57,1)	3/6 (50,0)	1,333 [0,149; 11,929] 0,797	-0,071 [-0,614; 0,471] 0,796	1,143 [0,410; 3,187] 0,799
<b>Woche 18</b>					
n/N (%)	2/7 (28,6)	2/6 (33,3)	0,800 [0,076; 8,474] 0,853	0,048 [-0,457; 0,552] 0,853	0,857 [0,168; 4,369] 0,853

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Woche 24</b>					
n/N (%)	3/7 (42,9)	1/6 (16,7)	3,750 [0,274; 51,373] 0,322	-0,262 [-0,734; 0,211] 0,277	2,571 [0,354; 18,683] 0,351
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ARR: absolute Risikoreduktion; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Es zeigte sich in beiden Studien zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl und dem Anteil der Patienten, welche die MCID im AE-QoL (eine Verringerung um mindestens 6 Punkte) erreichen (Tabelle 4-64).

Tabelle 4-65: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Gesamtscore; ITT Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>APeX-2</b>					
N	40	40	40	40	
<b>Baseline</b>					
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>			
MW (SD)	43,02 (16,855)	45,90 (20,142)			
Median	42,42	44,12			
Min; Max	14,7; 100,0	8,8; 89,1			
<b>Woche 4</b>					
n (%)	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	-5,24 [-11,71; 1,22] 0,110
MW (SD)	31,88 (19,331)	38,28 (16,135)	-11,59 (16,520)	-7,62 (15,098)	
Median	26,47	36,76	-11,76	-5,88	
Min; Max	1,5; 76,5	16,2; 73,5	-48,5; 32,4	-51,6; 13,2	
LS Mean (SE)			-12,34 (2,304)	-7,09 (2,271)	
<b>Woche 8</b>					
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	-3,98 [-10,78; 2,83] 0,248
MW (SD)	29,80 (18,945)	34,59 (16,123)	-13,68 (17,936)	-11,33 (16,732)	
Median	24,26	35,29	-12,50	-8,82	
Min; Max	0,0; 64,7	0,0; 64,7	-48,5; 23,5	-61,1; 11,8	
LS Mean (SE)			-14,42 (2,419)	-10,44 (2,401)	

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>Woche 12</b>					
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	-5,56 [-13,13; 2,01] 0,147
MW (SD)	28,87 (21,956)	35,29 (16,291)	-14,61 (18,777)	-10,63 (18,376)	
Median	25,00	32,35	-13,97	-8,13	
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 73,5	-57,4; 22,1	-64,1; 14,7	
LS Mean (SE)			-15,35 (2,687)	-9,79 (2,676)	
<b>Woche 18</b>					
n (%)	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	-4,88 [-11,73; 1,96] 0,159
MW (SD)	28,35 (18,427)	34,52 (16,527)	-15,13 (14,946)	-12,48 (19,752)	
Median	25,74	34,83	-15,49	-8,82	
Min; Max	0,0; 64,7	0,0; 63,2	-41,2; 8,8	-65,5; 20,6	
LS Mean (SE)			-15,87 (2,404)	-10,99 (2,442)	
<b>Woche 24</b>					
n (%)	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	-4,83 [-12,39; 2,74] 0,207
MW (SD)	28,44 (20,135)	34,49 (15,465)	-15,03 (18,836)	-12,51 (20,371)	
Median	25,00	32,35	-14,71	-11,35	
Min; Max	1,5; 72,1	0,0; 63,2	-57,4; 20,6	-58,8; 26,5	
LS Mean (SE)			-15,78 (2,662)	-10,95 (2,693)	
<b>APeX-J</b>					
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	
<b>Baseline</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)			
MW (SD)	39,50 (24,833)	40,44 (16,022)			
Median	48,53	38,97			
Min; Max	0,0; 69,1	20,6; 67,6			
<b>Woche 4</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-1,30 [-23,93; 21,34] 0,902
MW (SD)	28,57 (29,065)	36,03 (15,276)	-10,92 (27,168)	-4,41 (15,141)	
Median	17,65	41,18	0,00	-10,29	
Min; Max	0,0; 77,9	14,7; 54,4	-54,4; 17,6	-16,2; 23,5	
LS Mean (SE)			-8,52 (6,930)	-7,22 (7,492)	

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>Woche 8</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	6,90 [-14,68; 28,47] 0,494
MW (SD)	33,82 (34,099)	33,09 (20,223)	-5,67 (24,847)	-7,35 (8,921)	
Median	20,59	27,21	7,35	-5,88	
Min; Max	4,4; 83,8	11,8; 63,2	-44,1; 17,6	-19,1; 4,4	
LS Mean (SE)			-3,27 (6,553)	-10,16 (7,086)	
<b>Woche 12</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-6,41 [-27,43; 14,61] 0,515
MW (SD)	22,48 (28,258)	35,05 (16,649)	-17,02 (28,286)	-5,39 (13,076)	
Median	16,18	34,56	-10,29	-4,41	
Min; Max	0,0; 82,4	11,8; 58,8	-51,5; 22,1	-20,6; 13,2	
LS Mean (SE)			-14,61 (6,416)	-8,20 (6,938)	
<b>Woche 18</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-4,31 [-22,55; 13,93] 0,613
MW (SD)	28,99 (29,689)	39,46 (15,575)	-10,50 (24,541)	-0,98 (6,939)	
Median	14,71	39,71	-1,47	-0,74	
Min; Max	0,0; 67,6	22,1; 66,2	-47,1; 16,2	-8,8; 7,4	
LS Mean (SE)			-8,10 (5,570)	-3,79 (6,025)	
<b>Woche 24</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-17,26 [-38,68; 4,15] 0,103
MW (SD)	19,96 (27,784)	43,38 (15,612)	-19,54 (31,227)	2,94 (9,974)	
Median	14,71	44,12	-5,88	5,15	
Min; Max	0,0; 79,4	19,1; 61,8	-67,6; 19,1	-11,8; 13,2	
LS Mean (SE)			-17,13 (6,494)	0,13 (7,022)	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error)					

Es zeigte sich in der Studie APeX-2 für jeden Messzeitpunkt eine größere Verbesserung im Gesamtscore gegenüber Baseline unter der Behandlung mit Berotrastat, statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. In der Studie APeX-J zeigte sich ein vergleichbares Bild, lediglich in Woche 8 fiel die Verbesserung unter Berotrastat nicht höher aus als unter Placebo (Tabelle 4-65).



Tabelle 4-66: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Score der Domäne Funktionsfähigkeit; ITT Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>APeX-2</b>					
N	40	40	40	40	
<b>Baseline</b>					
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>			
MW (SD)	47,14 (20,986)	45,30 (24,077)			
Median	50,00	50,00			
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 81,3			
<b>Woche 4</b>					
n (%)	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	-10,98 [-19,86; -2,10] <b>0,016</b>
MW (SD)	25,71 (21,739)	35,58 (20,874)	-21,44 (25,506)	-9,72 (20,988)	
Median	21,88	37,50	-18,75	-6,25	
Min; Max	0,0; 75,0	0,0; 83,3	-81,3; 18,8	-50,0; 31,3	
LS Mean (SE)			-21,14 (3,169)	-10,16 (3,126)	
<b>Woche 8</b>					
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	-9,24 [-18,51; 0,04] 0,051
MW (SD)	21,98 (20,480)	29,61 (22,496)	-25,16 (23,307)	-15,57 (27,136)	
Median	25,00	31,25	-25,00	-12,50	
Min; Max	0,0; 62,5	0,0; 75,0	-66,7; 12,5	-75,0; 43,8	
LS Mean (SE)			-24,87 (3,293)	-15,64 (3,280)	
<b>Woche 12</b>					
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	-9,14 [-19,88; 1,60] 0,094
MW (SD)	26,32 (25,499)	33,88 (24,644)	-20,83 (29,311)	-11,29 (25,209)	
Median	31,25	34,38	-25,00	-12,50	
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0	-66,7; 52,1	-68,8; 37,5	
LS Mean (SE)			-20,54 (3,813)	-11,40 (3,805)	
<b>Woche 18</b>					
n (%)	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	-10,75 [-19,15; -2,36] <b>0,013</b>
MW (SD)	24,34 (19,860)	33,85 (20,722)	-22,81 (21,791)	-11,75 (24,906)	
Median	25,00	28,13	-25,00	-16,67	
Min; Max	0,0; 62,5	0,0; 75,0	-66,7; 18,8	-56,3; 50,0	
LS Mean (SE)			-22,51 (2,945)	-11,76 (3,002)	

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>Woche 24</b>					
n (%)	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	-8,97 [-18,72; 0,78] 0,071
MW (SD)	24,89 (23,857)	32,70 (21,134)	-22,26 (27,047)	-12,91 (26,096)	
Median	21,88	32,29	-18,75	-12,50	
Min; Max	0,0; 75,0	0,0; 75,0	-75,0; 37,5	-62,5; 62,5	
LS Mean (SE)			-21,97 (3,422)	-13,00 (3,489)	
<b>APeX-J</b>					
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	
<b>Baseline</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)			
MW (SD)	41,96 (28,347)	32,29 (18,293)			
Median	50,00	34,38			
Min; Max	0,0; 81,3	6,3; 50,0			
<b>Woche 4</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	4,60 [-20,15; 29,34] 0,690
MW (SD)	25,00 (28,183)	27,08 (16,137)	-16,96 (36,213)	-5,21 (24,179)	
Median	25,00	25,00	0,00	-12,50	
Min; Max	0,0; 68,8	0,0; 43,8	-81,3; 6,3	-25,0; 37,5	
LS Mean (SE)			-9,42 (7,568)	-14,01 (8,184)	
<b>Woche 8</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	13,52 [-16,49; 43,53] 0,341
MW (SD)	40,18 (37,301)	33,33 (25,820)	-1,79 (32,014)	1,04 (13,356)	
Median	31,25	21,88	18,75	0,00	
Min; Max	0,0; 100,0	6,3; 68,8	-56,3; 31,3	-18,8; 18,8	
LS Mean (SE)			5,76 (9,178)	-7,76 (9,921)	
<b>Woche 12</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-4,63 [-32,26; 23,00] 0,719
MW (SD)	17,86 (27,106)	29,17 (23,607)	-24,11 (33,740)	-3,13 (15,181)	
Median	6,25	25,00	-18,75	3,13	
Min; Max	0,0; 75,0	0,0; 62,5	-81,3; 12,5	-25,0; 12,5	
LS Mean (SE)			-16,56 (8,471)	-11,93 (9,158)	

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>Woche 18</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	4,89 [-31,12; 40,91] 0,770
MW (SD)	35,71 (39,481)	37,50 (25,617)	-6,25 (33,268)	5,21 (21,439)	
Median	18,75	43,75	0,00	3,13	
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 75,0	-56,3; 37,5	-25,0; 31,3	
LS Mean (SE)			1,30 (11,059)	-3,60 (11,952)	
<b>Woche 24</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-13,26 [-35,97; 9,45] 0,226
MW (SD)	19,64 (26,622)	39,58 (22,244)	-22,32 (34,584)	7,29 (14,479)	
Median	18,75	46,88	0,00	9,38	
Min; Max	0,0; 75,0	6,3; 62,5	-81,3; 12,5	-18,8; 25,0	
LS Mean (SE)			-14,77 (6,960)	-1,51 (7,529)	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error)					

Es zeigte sich in der Studie APeX-2 über den gesamten Studienverlauf eine größere Verbesserung in der Veränderung zu Baseline im Score der Domäne Funktionsfähigkeit bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotrastat gegenüber Placebo. Zu Woche 4 (LS MD: -10,98; 95 %-KI: [-19,86; -2,10]; p = 0,016) und Woche 18 (LS MD: -10,75; 95 %-KI: [-19,15; -2,36]; p = 0,013) war dieser Unterschied statistisch signifikant. In der Studie APeX-J zeigte sich ein ähnliches Bild, jedoch lag zu keinem Messzeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied vor (Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; ITT Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>APeX-2</b>					
N	40	40	40	40	
<b>Baseline</b>					
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>			
MW (SD)	38,53 (19,300)	44,49 (23,164)			
Median	40,00	40,00			
Min; Max	0,0; 100,0	5,0; 100,0			
<b>Woche 4</b>					
n (%)	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	-2,87 [-9,27; 3,53] 0,374
MW (SD)	31,97 (18,179)	37,44 (18,313)	-7,53 (16,457)	-7,05 (16,730)	
Median	30,00	35,00	-10,00	-5,00	
Min; Max	0,0; 65,0	5,0; 75,0	-40,0; 45,0	-55,0; 35,0	
LS Mean (SE)			-8,98 (2,280)	-6,11 (2,243)	
<b>Woche 8</b>					
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	-1,97 [-9,81; 5,86] 0,617
MW (SD)	30,66 (20,703)	35,13 (19,813)	-8,85 (20,731)	-9,87 (18,617)	
Median	30,00	35,00	-7,50	-10,00	
Min; Max	0,0; 75,0	0,0; 80,0	-65,0; 35,0	-60,0; 30,0	
LS Mean (SE)			-10,30 (2,782)	-8,32 (2,763)	
<b>Woche 12</b>					
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	-2,27 [-10,93; 6,39] 0,603
MW (SD)	30,53 (23,561)	35,39 (19,044)	-8,98 (22,957)	-9,61 (20,214)	
Median	30,00	32,50	-10,00	-5,00	
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 80,0	-65,0; 35,0	-70,0; 35,0	
LS Mean (SE)			-10,43 (3,070)	-8,16 (3,059)	
<b>Woche 18</b>					
n (%)	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	-0,10 [-8,21; 8,01] 0,980
MW (SD)	29,34 (20,407)	32,92 (19,471)	-10,16 (19,599)	-13,89 (21,451)	
Median	25,00	35,00	-10,00	-10,00	
Min; Max	0,0; 70,0	0,0; 85,0	-45,0; 30,0	-80,0; 35,0	
LS Mean (SE)			-11,61 (2,843)	-11,51 (2,892)	

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>Woche 24</b>					
n (%)	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	-2,13 [-11,41; 7,15] 0,649
MW (SD)	28,29 (22,126)	33,89 (21,217)	-11,22 (22,015)	-12,92 (24,738)	
Median	25,00	35,00	-12,50	-5,00	
Min; Max	0,0; 75,0	0,0; 90,0	-60,0; 50,0	-80,0; 25,0	
LS Mean (SE)			-12,67 (3,263)	-10,53 (3,306)	
<b>APeX-J</b>					
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	
<b>Baseline</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)			
MW (SD)	21,43 (15,469)	32,50 (18,097)			
Median	20,00	30,00			
Min; Max	0,0; 40,0	10,0; 65,0			
<b>Woche 4</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	11,26 [-13,02; 35,53] 0,328
MW (SD)	22,86 (29,841)	25,00 (16,432)	1,43 (23,579)	-7,50 (15,732)	
Median	10,00	25,00	0,00	-12,50	
Min; Max	0,0; 75,0	0,0; 50,0	-30,0; 40,0	-25,0; 20,0	
LS Mean (SE)			2,50 (7,380)	-8,75 (7,982)	
<b>Woche 8</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	12,09 [-4,52; 28,71] 0,137
MW (SD)	22,86 (28,847)	24,17 (23,112)	1,43 (24,446)	-8,33 (10,328)	
Median	5,00	17,50	0,00	-5,00	
Min; Max	0,0; 70,0	0,0; 65,0	-35,0; 35,0	-25,0; 0,0	
LS Mean (SE)			2,50 (5,007)	-9,59 (5,424)	
<b>Woche 12</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	6,14 [-19,21; 31,49] 0,598
MW (SD)	18,57 (27,036)	25,83 (15,303)	-2,86 (25,472)	-6,67 (18,348)	
Median	5,00	27,50	-5,00	-5,00	
Min; Max	0,0; 75,0	0,0; 45,0	-30,0; 40,0	-30,0; 15,0	
LS Mean (SE)			-1,78 (7,567)	-7,92 (8,183)	

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>Woche 18</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	1,62 [-17,44; 20,68] 0,853
MW (SD)	15,71 (19,457)	27,50 (25,050)	-5,71 (21,101)	-5,00 (12,649)	
Median	5,00	22,50	-5,00	0,00	
Min; Max	0,0; 50,0	5,0; 75,0	-35,0; 25,0	-25,0; 10,0	
LS Mean (SE)			-4,64 (5,657)	-6,25 (6,124)	
<b>Woche 24</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-6,12 [-30,56; 18,31] 0,584
MW (SD)	17,14 (26,904)	36,67 (13,663)	-4,29 (27,146)	4,17 (13,934)	
Median	5,00	37,50	0,00	2,50	
Min; Max	0,0; 75,0	15,0; 55,0	-40,0; 40,0	-10,0; 25,0	
LS Mean (SE)			-3,21 (7,236)	2,91 (7,827)	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error)					

Es zeigte sich in der Studie APeX-2 für jeden Messzeitpunkt eine größere Verbesserung gegenüber Baseline für die Domäne Erschöpfung/Gemütslage unter der Behandlung mit Berotrastat, statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. Die Studie APeX-J zeigte keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-67).

Tabelle 4-68: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Score der Domäne Angst/Schamgefühl; ITT Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>APeX-2</b>					
N	40	40	40	40	
<b>Baseline</b>					
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>			
MW (SD)	47,92 (22,919)	51,50 (26,099)			
Median	47,92	50,00			
Min; Max	8,3; 100,0	8,3; 100,0			

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>Woche 4</b>					
n (%)	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	-3,70 [-12,37; 4,98] 0,398
MW (SD)	38,60 (25,934)	44,06 (22,427)	-9,65 (20,711)	-7,44 (21,155)	
Median	29,17	41,67	-6,25	-4,17	
Min; Max	0,0; 100,0	8,3; 100,0	-70,8; 37,5	-58,3; 29,2	
LS Mean (SE)			-10,43 (3,092)	-6,73 (3,049)	
<b>Woche 8</b>					
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	-1,54 [-10,23; 7,15] 0,725
MW (SD)	37,61 (24,707)	40,46 (22,003)	-10,64 (22,190)	-10,75 (21,414)	
Median	33,33	37,50	-8,33	-8,33	
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 91,7	-66,7; 41,7	-62,5; 29,2	
LS Mean (SE)			-11,42 (3,087)	-9,88 (3,068)	
<b>Woche 12</b>					
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	-6,25 [-14,85; 2,34] 0,151
MW (SD)	31,91 (27,796)	39,50 (19,279)	-16,34 (20,352)	-11,71 (21,826)	
Median	27,08	37,50	-12,50	-8,33	
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 87,5	-62,5; 20,8	-70,8; 25,0	
LS Mean (SE)			-17,12 (3,051)	-10,87 (3,034)	
<b>Woche 18</b>					
n (%)	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	-5,54 [-13,67; 2,58] 0,178
MW (SD)	32,02 (25,650)	38,89 (19,159)	-16,23 (17,296)	-13,31 (23,120)	
Median	27,08	37,50	-14,58	-8,33	
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 79,2	-62,5; 12,5	-75,0; 25,0	
LS Mean (SE)			-17,01 (2,855)	-11,47 (2,894)	
<b>Woche 24</b>					
n (%)	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	-5,09 [-15,03; 4,85] 0,311
MW (SD)	32,79 (26,989)	38,77 (22,201)	-15,46 (24,061)	-13,43 (24,863)	
Median	29,17	37,50	-12,50	-14,58	
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 91,7	-66,7; 41,7	-75,0; 41,7	
LS Mean (SE)			-16,24 (3,503)	-11,15 (3,539)	

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>APeX-J</b>					
N	7	6	7	6	
<b>Baseline</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)			
MW (SD)	57,14 (33,134)	61,81 (25,058)			
Median	58,33	54,17			
Min; Max	0,0; 91,7	33,3; 100,0			
<b>Woche 4</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-13,33 [-38,64; 11,97] 0,269
MW (SD)	38,69 (32,249)	58,33 (24,861)	-18,45 (23,675)	-3,47 (17,563)	
Median	33,33	66,67	-8,33	-4,17	
Min; Max	0,0; 87,5	16,7; 83,3	-58,3; 0,0	-25,0; 25,0	
LS Mean (SE)			-17,69 (7,690)	-4,36 (8,317)	
<b>Woche 8</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	0,16 [-24,88; 25,20] 0,989
MW (SD)	41,07 (38,372)	47,22 (26,831)	-16,07 (19,309)	-14,58 (12,004)	
Median	41,67	50,00	-8,33	-14,58	
Min; Max	0,0; 100,0	12,5; 75,0	-45,8; 8,3	-29,2; 0,0	
LS Mean (SE)			-15,31 (7,321)	-15,47 (7,919)	
<b>Woche 12</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-15,42 [-39,14; 8,31] 0,178
MW (SD)	30,36 (32,517)	52,08 (22,477)	-26,79 (30,605)	-9,72 (12,546)	
Median	20,83	54,17	-12,50	-10,42	
Min; Max	0,0; 95,8	25,0; 75,0	-70,8; 4,2	-25,0; 12,5	
LS Mean (SE)			-26,03 (7,141)	-10,61 (7,725)	
<b>Woche 18</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-10,06 [-35,37; 15,25] 0,399
MW (SD)	39,88 (40,459)	56,25 (18,587)	-17,26 (28,609)	-5,56 (13,351)	
Median	25,00	50,00	-4,17	-10,42	
Min; Max	0,0; 100,0	33,3; 87,5	-62,5; 8,3	-16,7; 16,7	
LS Mean (SE)			-16,50 (7,700)	-6,44 (8,328)	



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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>Woche 24</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-28,21 [-53,57; -2,86] <b>0,033</b>
MW (SD)	23,81 (30,402)	58,33 (19,720)	-33,33 (33,850)	-3,47 (12,752)	
Median	16,67	62,50	-16,67	-4,17	
Min; Max	0,0; 87,5	33,3; 79,2	-87,5; 0,0	-20,8; 12,5	
LS Mean (SE)			-32,57 (7,560)	-4,36 (8,177)	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error)					

Es zeigte sich in der Studie APeX-2 für jeden Messzeitpunkt eine größere Verbesserung gegenüber Baseline für die Domäne Angst/Schamgefühl unter der Behandlung mit Berotrastat, statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. In der Studie APeX-J zeigte sich ein vergleichbares Bild, lediglich in Woche 8 fiel die Verbesserung unter Berotrastat nicht höher aus als unter Placebo. Zu Woche 24 war der Unterschied zugunsten von Berotrastat statistisch signifikant (Woche 24: LS MD: -28,21; 95 %-KI: [-53,57; -2,86]; p = 0,033) (Tabelle 4-68).

Tabelle 4-69: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Score der Domäne Ernährung; ITT Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>APeX-2</b>					
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	
<b>Baseline</b>					
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>			
MW (SD)	31,56 (24,017)	33,97 (24,992)			
Median	25,00	37,50			
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 87,5			
<b>Woche 4</b>					
n (%)	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	-3,78 [-11,79; 4,24] 0,351
MW (SD)	23,68 (23,928)	28,21 (18,961)	-8,22 (17,744)	-5,77 (23,794)	
Median	12,50	25,00	-6,25	0,00	
Min; Max	0,0; 75,0	0,0; 62,5	-37,5; 37,5	-62,5; 37,5	
LS Mean (SE)			-8,97 (2,860)	-5,20 (2,821)	

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>Woche 8</b>					
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	-5,67 [-13,30; 1,97] 0,143
MW (SD)	19,74 (23,000)	25,99 (17,769)	-12,17 (20,650)	-7,89 (21,241)	
Median	12,50	25,00	-12,50	0,00	
Min; Max	0,0; 75,0	0,0; 62,5	-50,0; 37,5	-62,5; 37,5	
LS Mean (SE)			-12,92 (2,711)	-7,25 (2,700)	
<b>Woche 12</b>					
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	-3,68 [-12,22; 4,86] 0,393
MW (SD)	21,05 (24,159)	25,33 (20,027)	-10,86 (21,974)	-8,55 (23,449)	
Median	18,75	25,00	-12,50	0,00	
Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 62,5	-50,0; 25,0	-75,0; 25,0	
LS Mean (SE)			-11,60 (3,031)	-7,92 (3,024)	
<b>Woche 18</b>					
n (%)	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	-2,66 [-10,86; 5,54] 0,520
MW (SD)	22,70 (22,105)	26,39 (21,708)	-9,21 (19,427)	-8,33 (24,458)	
Median	25,00	25,00	-12,50	-12,50	
Min; Max	0,0; 75,0	0,0; 87,5	-50,0; 37,5	-75,0; 50,0	
LS Mean (SE)			-9,96 (2,876)	-7,30 (2,933)	
<b>Woche 24</b>					
n (%)	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	-2,57 [-11,68; 6,54] 0,576
MW (SD)	22,70 (24,806)	26,39 (21,708)	-9,21 (23,553)	-8,33 (24,275)	
Median	12,50	25,00	0,00	0,00	
Min; Max	0,0; 87,5	0,0; 87,5	-50,0; 25,0	-62,5; 50,0	
LS Mean (SE)			-9,96 (3,199)	-7,39 (3,259)	
<b>APeX-J</b>					
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	
<b>Baseline</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)			
MW (SD)	26,79 (29,252)	12,50 (15,811)			
Median	25,00	6,25			
Min; Max	0,0; 75,0	0,0; 37,5			

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline		
<b>Woche 4</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	4,67 [-24,22; 33,55] 0,725
MW (SD)	19,64 (28,738)	14,58 (16,615)	-7,14 (44,404)	2,08 (9,410)	
Median	0,00	12,50	0,00	0,00	
Min; Max	0,0; 75,0	0,0; 37,5	-75,0; 50,0	-12,5; 12,5	
LS Mean (SE)			-0,73 (8,463)	-5,40 (9,186)	
<b>Woche 8</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	13,89 [-20,34; 48,12] 0,390
MW (SD)	26,79 (38,479)	12,50 (15,811)	0,00 (43,899)	0,00 (7,906)	
Median	0,00	6,25	0,00	0,00	
Min; Max	0,0; 87,5	0,0; 37,5	-75,0; 50,0	-12,5; 12,5	
LS Mean (SE)			6,41 (10,282)	-7,48 (11,143)	
<b>Woche 12</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-1,29 [-31,32; 28,74] 0,925
MW (SD)	17,86 (31,339)	18,75 (22,009)	-8,93 (38,672)	6,25 (10,458)	
Median	0,00	12,50	0,00	0,00	
Min; Max	0,0; 75,0	0,0; 50,0	-75,0; 50,0	0,0; 25,0	
LS Mean (SE)			-2,52 (8,800)	-1,23 (9,549)	
<b>Woche 18</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-7,24 [-34,80; 20,32] 0,573
MW (SD)	16,07 (27,683)	22,92 (16,615)	-10,71 (34,178)	10,42 (9,410)	
Median	0,00	25,00	0,00	12,50	
Min; Max	0,0; 62,5	0,0; 50,0	-75,0; 25,0	0,0; 25,0	
LS Mean (SE)			-4,30 (8,145)	2,94 (8,845)	
<b>Woche 24</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-7,24 [-36,49; 22,01] 0,591
MW (SD)	16,07 (27,683)	22,92 (25,516)	-10,71 (37,101)	10,42 (12,290)	
Median	0,00	18,75	0,00	6,25	
Min; Max	0,0; 75,0	0,0; 50,0	-50,0; 50,0	0,0; 25,0	
LS Mean (SE)			-4,30 (8,554)	2,94 (9,284)	
<p><sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation.</p> <p>AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error)</p>					

Es zeigte sich in der Studie APeX-2 für jeden Messzeitpunkt eine größere Verbesserung gegenüber Baseline für die Domäne Ernährung unter der Behandlung mit Berotrastat, statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. In der Studie APeX-J zeigte sich ab der Woche 12 sowie für alle folgenden Messzeitpunkte unter Berotrastat eine größere Verbesserung, statistische Signifikanz wurde nicht erreicht (Tabelle 4-69).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

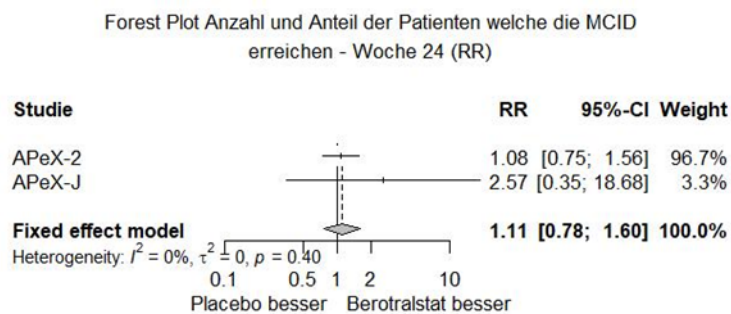


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte) in Woche 24“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotrastat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Wie auch in den Einzelstudien erreichte unter einer prophylaktischen Behandlung mit Berotrastat eine größere Anzahl und entsprechend ein höherer Anteil der Patienten die MCID in Woche 24 (RR: 1,11; 95 %-KI: [0,78; 1,60];  $p = 0,5564$ ), es bestand jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Darstellung der Meta-Analysen für die Effektschätzer OR und ARR erfolgt in Anhang 4-G G.5.

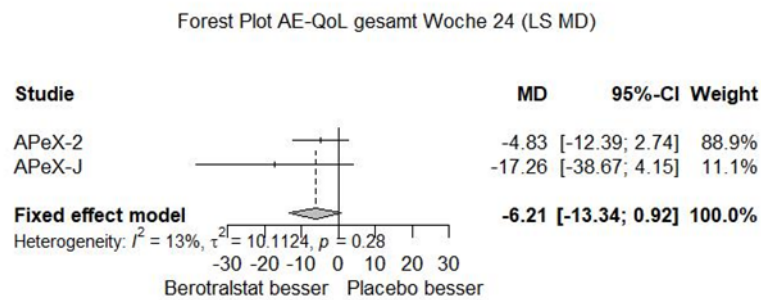


Abbildung 4-24: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Gesamtscore; ITT Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 13 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Wie auch in den Einzelstudien zeigt sich bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat gegenüber Placebo und gegenüber Baseline ein geringerer und somit besserer Gesamtscore beim AE-QoL in Woche 24 (LS MD: -6,21; 95 %-KI: [-13,34; 0,92];  $p = 0,0880$ ) jedoch ist der Unterschied auch in der meta-analytischen Zusammenfassung nicht statistisch signifikant.

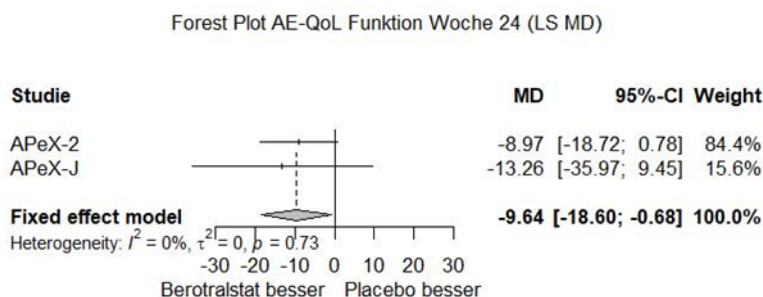


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Score der Domäne Funktionsfähigkeit; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

In der meta-analytischen Zusammenfassung der beiden Studien zeigt sich bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotrastat gegenüber Placebo beim AE-QoL für die Domäne Funktionsfähigkeit in Woche 24 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Berotrastat (LS MD: -9,64; 95 %-KI: [-18,60; -0,68];  $p = 0,0350$ ).

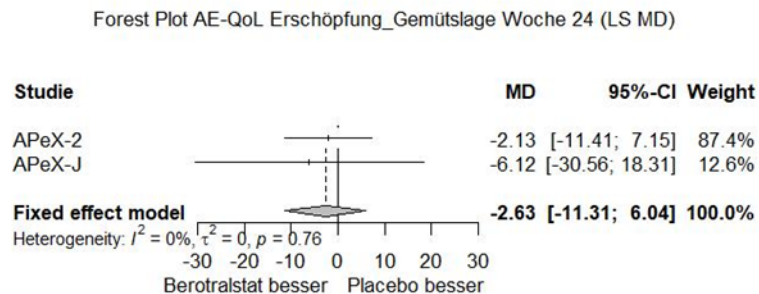


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotrastat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

Der Heterogenitätstest liefert einen  $p$ -Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Wie auch in den Einzelstudien zeigt sich ein Vorteil im AE-QoL für die Domäne Erschöpfung/Gemütslage gegenüber Baseline (LS MD: -2,63; 95 %-KI: [-11,31; 6,04];  $p = 0,5519$ ) bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotrastat im Vergleich zu Placebo in Woche 24, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

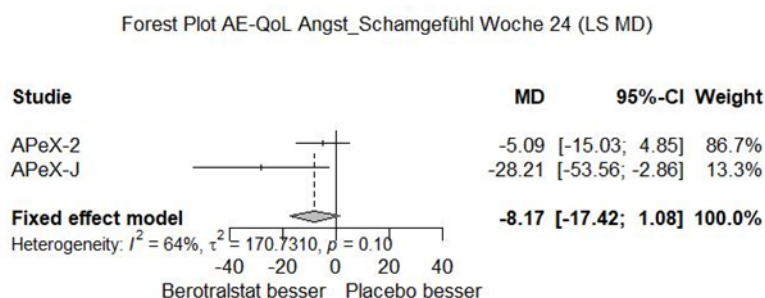


Abbildung 4-27: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Score der Domäne Angst/Schamgefühl; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotrastat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Es zeigt sich in der meta-analytischen Zusammenfassung ein deutlicher, wenn auch nicht statistisch signifikanter, Vorteil bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo im AE-QoL für die Domäne Angst/Schamgefühl gegenüber Baseline in Woche 24 (LS MD: -8,17; 95 %-KI: [-17,42; 1,08];  $p = 0,0836$ ).

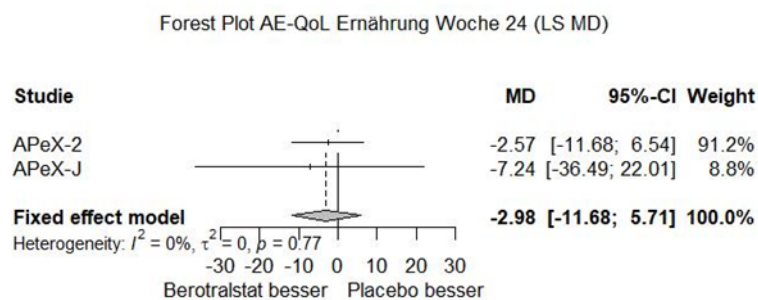


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Score der Domäne Ernährung; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Wie auch in den Einzelstudien zeigt sich bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat gegenüber Placebo ein geringerer und somit besserer Score der Domäne Ernährung in Woche 24 (LS MD: -2,98; 95 %-KI: [-11,68; 5,71];  $p = 0,5015$ ), jedoch ist der Unterschied auch in der meta-analytischen Zusammenfassung nicht statistisch signifikant.

Die Darstellung der Meta-Analysen für Woche 4, 8, 12 und 18 erfolgt in Anhang 4-G G.6.

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.

**4.3.1.3.3.2 TSQM – APeX-2 und APeX-J**

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung des TSQM

Studie	Operationalisierung
APeX-2	<p>Der TSQM wurde entwickelt, um die Zufriedenheit eines Patienten mit einer Medikation zu erfassen [13]. Der TSQM besteht aus 14 Items von denen 13 Items aus 3 spezifischen Skalen stammen sowie einer Skala für die allgemeine Zufriedenheit (Gesamtzufriedenheit):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtzufriedenheit</li> <li>• Wirksamkeit</li> <li>• Nebenwirkungen</li> <li>• Anwenderfreundlichkeit</li> </ul> <p>Das Item 4 besteht aus der dichotomen Frage mit den Antwortmöglichkeiten ja oder nein, ob der Patient als Folge der Einnahme der Medikation eine Nebenwirkung erfahren hat. Für jede Skala erfolgte die Kalkulation eines Skalengesamtwertes mit einer Transformation in einen Bereich von 0 bis 100. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Zufriedenheit.</p> <p>Die Operationalisierung war für alle Skalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung zu Baseline (in Woche 4, 8, 12, 18 und 24; ITT Population)</li> </ul> <p><u>Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT Population: Alle randomisierten Patienten.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <p>ITT Population: Erste Dosis in Teil 1 (Tag 1) bis zur ersten Dosis in Teil 2 (Tag 168).</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Die statistische Berechnung der Veränderung zu Baseline erfolgte mittels MMRM. Für das allgemeine Modell mit HAE-Attackenrate zu Baseline wurden der TSQM zu Baseline, die Behandlung, die Visite und eine Interaktionsvariable aus Visite und Behandlung als feste Effekte gesetzt. Der Patient ging als zufälliger Effekt in das Modell ein.</p>
APeX-J	Siehe APeX-2.
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; MMRM: Mixed effect Model Repeated Measures	

Tabelle 4-71: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen für den TSQM

APeX-2 und APeX-J	Referenz
<p><b>Analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunkt</li> </ul>	
<p><u>Hauptanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung zu Baseline im TSQM (Score für die Gesamtzufriedenheit; ITT Population)</li> </ul>	Tabelle 4-74
<p><u>Ergänzende Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung zu Baseline im TSQM (ITT Population) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Score der Domäne Wirksamkeit</li> <li>○ Score der Domäne Nebenwirkungen</li> <li>○ Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit</li> </ul> </li> </ul>	<p>Tabelle 4-75</p> <p>Tabelle 4-76</p> <p>Tabelle 4-77</p>



<b>APeX-2 und APeX-J</b>	<b>Referenz</b>
<b>Analyse</b> • Endpunkt	
ITT: Intention to treat; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	

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

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

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den TSQM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial);  
TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung des für dieses Dossier relevanten und berichteten Teil 1 der Studien APeX-2 und APeX-J erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „TSQM“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-73: Anteil der Patienten mit Bewertung des TSQM (ITT Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo
	Beobachtet n (%)	Beobachtet n (%)	Veränderung zu Baseline n (%)	Veränderung zu Baseline n (%)
<b>APeX-2</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>
<b>Score für die Gesamtzufriedenheit</b>				
Baseline	39 (97,5)	39 (97,5) <sup>1,2</sup>		
Woche 4	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	39 (97,5) <sup>1,2</sup>
Woche 8	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>
Woche 12	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>
Woche 18	37 (92,5)	34 (85,0) <sup>1,2</sup>	36 (90,0) <sup>3</sup>	34 (85,0) <sup>1,2</sup>
Woche 24	38 (95,0)	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	35 (87,5) <sup>1,2</sup>
<b>Score für die Domäne Wirksamkeit</b>				
Baseline	39 (97,5)	39 (97,5) <sup>1,2</sup>		
Woche 4	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	39 (97,5) <sup>1,2</sup>
Woche 8	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>
Woche 12	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>
Woche 18	37 (92,5)	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	36 (90,0) <sup>3</sup>	35 (87,5) <sup>1,2</sup>
Woche 24	38 (95,0)	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	35 (87,5) <sup>1,2</sup>
<b>Score für die Domäne Nebenwirkungen</b>				
Baseline	39 (97,5)	39 (97,5) <sup>1,2</sup>		
Woche 4	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>
Woche 8	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>
Woche 12	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>
Woche 18	37 (92,5)	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	36 (90,0) <sup>3</sup>	35 (87,5) <sup>1,2</sup>
Woche 24	38 (95,0)	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	35 (87,5) <sup>1,2</sup>
<b>Score für die Domäne Anwenderfreundlichkeit</b>				
Baseline	39 (97,5)	39 (97,5) <sup>1,2</sup>		
Woche 4	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	39 (97,5) <sup>1,2</sup>
Woche 8	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>
Woche 12	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>
Woche 18	37 (92,5)	34 (85,0) <sup>1,2</sup>	36 (90,0) <sup>3</sup>	34 (85,0) <sup>1,2</sup>
Woche 24	38 (95,0)	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	35 (87,5) <sup>1,2</sup>

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo
	Beobachtet n (%)	Beobachtet n (%)	Veränderung zu Baseline n (%)	Veränderung zu Baseline n (%)
<b>APeX-J</b>	N = 7	N = 6	N = 7	N = 6
Score für die Gesamtzufriedenheit und die Scores der Domänen (Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Anwenderfreundlichkeit)				
Baseline	7 (100)	6 (100)		
Woche 4, 8, 12, 18, 24	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. <sup>2</sup> Für einen Patienten lagen nur für den Score der Domäne Nebenwirkungen und für den Score der Domäne Wirksamkeit zu Woche 18 Werte vor. <sup>3</sup> Für einen Patienten lagen keine Baseline Werte vor. ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication				

Die Rücklaufquote lag über beide Studien hinweg sowohl beim Gesamtscore als auch bei den Scores der entsprechend Subdomänen bei mindestens 85 %. Bezogen auf die ITT Population ist damit die vom G-BA gestellte Anforderung einer Rücklaufquote von mindestens 70 % erfüllt.

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

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

Tabelle 4-74: Veränderung zu Baseline im TSQM (Score für die Gesamtzufriedenheit; ITT Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>APeX-2</b>						
N	40	40	40 <sup>3</sup>	40 <sup>2</sup>		
<b>Baseline</b>						
n (%)	39 (97,5)	39 (97,5) <sup>1,2</sup>				
MW (SD)	72,3 (16,48)	72,3 (20,08)				
Median	78,6	71,4				
Min; Max	36; 100	21; 100				
<b>Woche 4</b>						
n (%)	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	39 (97,5) <sup>1,2</sup>	11,9 [-1,7; 25,4] 0,084	0,3 [-0,1; 0,8]
MW (SD)	64,3 (27,39)	54,2 (31,64)	-6,8 (31,36)	-18,1 (35,44)		
Median	71,4	50,0	0,0	-21,4		
Min; Max	0; 100	0; 100	-100; 50	-100; 64		
LS Mean (SE)			-6,6 (4,85)	-18,5 (4,72)		
<b>Woche 8</b>						
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	15,7 [0,6; 30,7] <b>0,041</b>	0,4 [-0,1; 0,8]
MW (SD)	66,4 (28,52)	53,2 (35,37)	-5,0 (32,25)	-19,2 (40,41)		
Median	64,3	57,1	0,0	-21,4		
Min; Max	0; 100	0; 100	-100; 50	-100; 79		
LS Mean (SE)			-4,9 (5,38)	-20,5 (5,25)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 12</b>						
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	20,6 [4,9; 36,2] <b>0,011</b>	0,5 [0,0; 1,0]
MW (SD)	68,8 (27,31)	51,3 (38,37)	-1,9 (32,67)	-21,1 (44,15)		
Median	78,6	46,4	7,1	-14,3		
Min; Max	0; 100	0; 100	-100; 57	-100; 79		
LS Mean (SE)			-1,8 (5,61)	-22,4 (5,48)		
<b>Woche 18</b>						
n (%)	37 (92,5)	34 (85,0) <sup>1,2</sup>	36 (90,0) <sup>3</sup>	34 (85,0) <sup>1,2</sup>	18,1 [3,7; 32,5] <b>0,014</b>	0,4 [-0,1; 0,9]
MW (SD)	68,3 (26,97)	54,4 (34,10)	-3,8 (32,69)	-18,9 (39,59)		
Median	71,4	57,1	0,0	-21,4		
Min; Max	0; 100	0; 100	-100; 64	-100; 64		
LS Mean (SE)			-3,6 (5,10)	-21,7 (5,06)		
<b>Woche 24</b>						
n (%)	38 (95,0)	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	19,2 [3,8; 34,5] <b>0,015</b>	0,4 [-0,1; 0,9]
MW (SD)	65,0 (28,42)	51,8 (36,72)	-6,4 (30,53)	-20,8 (42,52)		
Median	71,4	57,1	0,0	-14,3		
Min; Max	0; 100	0; 100	-93; 50	-100; 64		
LS Mean (SE)			-6,2 (5,47)	-25,4 (5,42)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>APeX-J</b>						
N	7	6	7	6		
<b>Baseline</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)				
MW (SD)	69,4 (19,65)	71,4 (23,04)				
Median	64,3	71,4				
Min; Max	50; 100	43; 100				
<b>Woche 4</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	6,0 [-30,2; 42,2] 0,720	0,5 [-0,6; 1,6]
MW (SD)	61,2 (33,47)	46,4 (38,53)	-8,2 (28,10)	-25,0 (38,80)		
Median	64,3	57,1	-7,1	-7,1		
Min; Max	0; 100	0; 93	-50; 36	-93; 7		
LS Mean (SE)			-13,2 (10,84)	-19,2 (11,74)		
<b>Woche 8</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	0,9 [-29,1; 30,9] 0,948	0,4 [-0,7; 1,5]
MW (SD)	49,0 (34,61)	39,3 (28,84)	-20,4 (31,79)	-32,1 (34,03)		
Median	42,9	50,0	-21,4	-28,6		
Min; Max	0; 100	0; 71	-71; 21	-86; 7		
LS Mean (SE)			-25,4 (8,78)	-26,3 (9,52)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 12</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	22,0 [-12,0; 55,9] 0,176	0,9 [-0,2; 2,0]
MW (SD)	65,3 (36,29)	34,5 (26,88)	-4,1 (41,21)	-36,9 (30,44)		
Median	85,7	39,3	0,0	-32,1		
Min; Max	14; 100	0; 64	-79; 43	-86; -7		
LS Mean (SE)			-9,1 (9,89)	-31,1 (10,72)		
<b>Woche 18</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	18,4 [-16,2; 53,0] 0,264	0,9 [-0,3; 2,0]
MW (SD)	58,2 (34,36)	31,0 (34,01)	-11,2 (35,20)	-40,5 (30,53)		
Median	50,0	28,6	-14,3	-39,3		
Min; Max	7; 100	0; 64	-57; 50	-93; -7		
LS Mean (SE)			-16,2 (10,35)	-34,6 (11,22)		
<b>Woche 24</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	22,2 [-23,0; 67,3] 0,301	0,8 [-0,3; 2,0]
MW (SD)	57,1 (41,03)	26,2 (30,86)	-12,2 (45,87)	-45,2 (31,84)		
Median	35,7	17,9	-21,4	-46,4		
Min; Max	7; 100	0; 71	-86; 50	-93; -7		
LS Mean (SE)			-17,2 (13,68)	-39,4 (14,80)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. <sup>2</sup> Für einen Patienten lagen nur für den Score der Domäne Nebenwirkungen und für den Score der Domäne Wirksamkeit zu Woche 18 Werte vor. <sup>3</sup> Für einen Patienten lagen keine Baseline Werte vor. ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication						

Es zeigte sich in beiden Studien zu jedem Messzeitpunkt eine größere Verbesserung in der Veränderung zu Baseline im Score für die Gesamtzufriedenheit des TSQM bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotrastat gegenüber Placebo. In der Studie APeX-2 war diese größere Verbesserung zu Woche 8 (LS MD: 15,7; 95 %-KI: [0,6; 30,7]; p = 0,041), Woche 12 (LS MD: 20,6; 95 %-KI: [4,9; 36,2]; p = 0,011), Woche 18 (LS MD: 18,1; 95 %-KI: [3,7; 32,5]; p = 0,014) und Woche 24 (LS MD: 19,2; 95 %-KI: [3,8; 34,5]; p = 0,015) statistisch signifikant zugunsten einer prophylaktischen Therapie mit Berotrastat. Basierend auf dem Hedges' g ist jedoch nicht von einer klinischen Relevanz auszugehen (Tabelle 4-74).

Tabelle 4-75: Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Wirksamkeit; ITT Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>APeX-2</b>						
N	40	40	40	40		
<b>Baseline</b>						
n (%)	39 (97,5)	39 (97,5) <sup>1,2</sup>				
MW (SD)	68,2 (18,60)	68,9 (21,47)				
Median	72,2	72,2				
Min; Max	22; 100	0; 100				



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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 4</b>						
n (%)	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	39 (97,5) <sup>1,2</sup>	14,4 [1,0; 27,9] <b>0,036</b>	0,5 [0,0; 0,9]
MW (SD)	64,2 (28,64)	50,4 (32,58)	-3,8 (25,43)	-18,5 (36,75)		
Median	75,0	50,0	0,0	-16,7		
Min; Max	0; 100	0; 100	-89; 44	-100; 78		
LS Mean (SE)			-3,6 (4,83)	-18,0 (4,70)		
<b>Woche 8</b>						
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	17,2 [2,7; 31,7] <b>0,021</b>	0,5 [0,0; 0,9]
MW (SD)	63,7 (27,99)	48,7 (34,11)	-3,9 (27,87)	-19,9 (40,34)		
Median	66,7	50,0	-5,6	-19,4		
Min; Max	0; 100	0; 100	-89; 39	-100; 100		
LS Mean (SE)			-3,7 (5,18)	-20,9 (5,07)		
<b>Woche 12</b>						
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	15,0 [-0,1; 30,0] 0,052	0,4 [-0,1; 0,8]
MW (SD)	65,5 (26,29)	52,6 (36,64)	-2,1 (26,94)	-15,9 (46,21)		
Median	66,7	52,8	0,0	-22,2		
Min; Max	0; 100	0; 100	-89; 56	-100; 100		
LS Mean (SE)			-1,9 (5,38)	-16,9 (5,27)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 18</b>						
n (%)	37 (92,5)	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	36 (90,0) <sup>3</sup>	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	16,5 [1,5; 31,5] <b>0,032</b>	0,3 [-0,1; 0,8]
MW (SD)	67,7 (27,02)	55,9 (34,93)	-0,2 (28,50)	-11,6 (39,22)		
Median	77,8	66,7	0,0	-11,1		
Min; Max	0; 100	0; 100	-89; 56	-78; 100		
LS Mean (SE)			-1,1 (5,32)	-17,5 (5,28)		
<b>Woche 24</b>						
n (%)	38 (95,0)	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	19,1 [3,7; 34,6] <b>0,016</b>	0,3 [-0,1; 0,8]
MW (SD)	62,7 (27,46)	50,5 (36,41)	-4,7 (28,40)	-17,0 (41,31)		
Median	66,7	50,0	-5,6	-11,1		
Min; Max	0; 100	0; 100	-89; 56	-78; 100		
LS Mean (SE)			-4,5 (5,51)	-23,6 (5,45)		
<b>APeX-J</b>						
N	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>6</b>		
<b>Baseline</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)				
MW (SD)	71,4 (21,14)	62,0 (24,70)				
Median	72,2	69,4				
Min; Max	39; 100	17; 89				

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 4</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	6,3 [-23,9; 36,6] 0,653	0,3 [-0,8; 1,4]
MW (SD)	57,1 (33,75)	36,1 (34,74)	-14,3 (33,16)	-25,9 (37,30)		
Median	66,7	36,1	-16,7	-13,9		
Min; Max	0; 100	0; 78	-56; 44	-72; 11		
LS Mean (SE)			-16,7 (9,17)	-23,1 (9,93)		
<b>Woche 8</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	1,0 [-27,1; 29,1] 0,937	0,2 [-0,9; 1,3]
MW (SD)	55,6 (45,81)	39,8 (26,16)	-15,9 (36,49)	-22,2 (26,99)		
Median	55,6	47,2	-16,7	-16,7		
Min; Max	0; 100	0; 67	-56; 39	-72; 0		
LS Mean (SE)			-18,3 (8,53)	-19,4 (9,23)		
<b>Woche 12</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	22,1 [-6,7; 50,8] 0,116	0,8 [-0,3; 2,0]
MW (SD)	73,8 (33,13)	37,0 (21,85)	2,4 (34,97)	-25,0 (31,38)		
Median	100,0	41,7	0,0	-27,8		
Min; Max	33; 100	0; 61	-56; 44	-72; 11		
LS Mean (SE)			-0,1 (8,47)	-22,1 (9,17)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 18</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	24,8 [-1,1; 50,8] 0,059	1,0 [-0,1; 2,2]
MW (SD)	68,3 (31,22)	28,7 (28,20)	-3,2 (29,89)	-33,3 (29,19)		
Median	61,1	25,0	0,0	-33,3		
Min; Max	33; 100	0; 67	-56; 39	-72; 11		
LS Mean (SE)			-5,6 (7,81)	-30,5 (8,46)		
<b>Woche 24</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-2,3 [-36,9; 32,4] 0,888	0,1 [-1,0; 1,2]
MW (SD)	47,6 (39,00)	35,2 (31,75)	-23,8 (31,38)	-26,9 (29,69)		
Median	33,3	38,9	-22,2	-19,4		
Min; Max	0; 100	0; 67	-72; 17	-72; 11		
LS Mean (SE)			-26,3 (10,57)	-24,0 (11,43)		
<p><sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation.</p> <p><sup>2</sup> Für einen Patienten lagen nur für den Score der Domäne Nebenwirkungen und für den Score der Domäne Wirksamkeit zu Woche 18 Werte vor.</p> <p><sup>3</sup> Für einen Patienten lagen keine Baseline Werte vor.</p> <p>ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</p>						

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

Es zeigte sich in der Studie APeX-2 zu jedem Messzeitpunkt eine größere Verbesserung in der Veränderung zu Baseline im Score der Domäne Wirksamkeit des TSQM bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat gegenüber Placebo, bis auf Woche 24 war dies auch in der Studie APeX-J der Fall. Zu Woche 4 (LS MD: 14,4; 95 %-KI: [1,0; 27,9]; p = 0,036), Woche 8 (LS MD: 17,2; 95 %-KI: [2,7; 31,7]; p = 0,021), Woche 18 (LS MD: 16,5; 95 %-KI: [1,5; 31,5]; p = 0,032) und Woche 24 (LS MD: 19,1; 95 %-KI: [3,7; 34,6]; p = 0,016) war der Unterschied innerhalb der Studie APeX-2 zugunsten einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat statistisch signifikant. Basierend auf dem Hedges' g ist jedoch nicht von einer klinischen Relevanz auszugehen (Tabelle 4-75).

Tabelle 4-76: Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Nebenwirkungen; ITT Population)

Studie	Berotralstat 150 mg	Placebo	Berotralstat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>APeX-2</b>						
N	40	40	40	40		
<b>Baseline</b>						
n (%)	39 (97,5)	39 (97,5) <sup>1,2</sup>				
MW (SD)	89,3 (20,43)	92,3 (17,59)				
Median	100,0	100,0				
Min; Max	19; 100	31; 100				
<b>Woche 4</b>						
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	-4,1 [-11,7; 3,5] 0,287	-0,1 [-0,5; 0,4]
MW (SD)	90,3 (20,64)	95,1 (12,17)	1,9 (19,54)	3,0 (20,02)		
Median	100,0	100,0	0,0	0,0		
Min; Max	0; 100	50; 100	-38; 63	-50; 69		
LS Mean (SE)			0,3 (2,72)	4,4 (2,67)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 8</b>						
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	-4,1 [-9,8; 1,6] 0,160	-0,1 [-0,5; 0,4]
MW (SD)	93,9 (15,75)	98,2 (6,95)	4,6 (22,47)	6,1 (19,41)		
Median	100,0	100,0	0,0	0,0		
Min; Max	31; 100	63; 100	-44; 69	-38; 69		
LS Mean (SE)			3,1 (2,04)	7,1 (2,00)		
<b>Woche 12</b>						
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	-6,2 [-11,7; -0,8] <b>0,025</b>	-0,1 [-0,6; 0,3]
MW (SD)	92,4 (15,80)	99,2 (5,07)	3,7 (28,32)	7,1 (18,84)		
Median	100,0	100,0	0,0	0,0		
Min; Max	38; 100	69; 100	-63; 81	-31; 69		
LS Mean (SE)			2,2 (1,93)	8,4 (1,91)		
<b>Woche 18</b>						
n (%) <sup>1</sup>	37 (92,5)	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	36 (90,0) <sup>3</sup>	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	-2,9 [-7,2; 1,4] 0,179	-0,1 [-0,6; 0,4]
MW (SD)	96,1 (13,92)	100,0 (0,00)	6,3 (23,62)	8,6 (18,38)		
Median	100,0	100,0	0,0	0,0		
Min; Max	25; 100	100; 100	-75; 81	0; 69		
LS Mean (SE)			6,3 (1,52)	9,3 (1,53)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 24</b>						
n (%) <sup>1</sup>	38 (95,0)	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	-2,1 [-4,4; 0,2] 0,073	0,0 [-0,5; 0,5]
MW (SD)	97,0 (8,06)	99,8 (1,06)	8,6 (21,97)	8,4 (18,25)		
Median	100,0	100,0	0,0	0,0		
Min; Max	69; 100	94; 100	-25; 81	0; 69		
LS Mean (SE)			7,1 (0,80)	9,2 (0,82)		
<b>APeX-J</b>						
N	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>6</b>		
<b>Baseline</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)				
MW (SD)	100 (0,00)	100 (0,00)				
Median	100	100				
Min; Max	100; 100	100; 100				
<b>Woche 4</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	NE [NE; NE] NE	-0,7 [-1,9; 0,4]
MW (SD)	89,3 (19,67)	100 (0,00)	-10,7 (19,67)	0 (0,00)		
Median	100,0	100	0	0		
Min; Max	50; 100	100; 100	-50; 0	0; 0		
LS Mean (SE)			NE (NE)	NE (NE)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 8</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	NE [NE; NE] NE	0,0 [-1,1; 1,1]
MW (SD)	87,5 (33,07)	88,5 (18,72)	-12,5 (33,07)	-11,5 (18,72)		
Median	100	100	0	0		
Min; Max	13; 100	56; 100	-88; 0	-44; 0		
LS Mean (SE)			NE (NE)	NE (NE)		
<b>Woche 12</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	NE [NE; NE] NE	-0,1 [-1,2; 1,0]
MW (SD)	93,8 (16,54)	94,8 (12,76)	-6,3 (16,54)	-5,2 (12,76)		
Median	100	100	0	0		
Min; Max	56; 100	69; 100	-44; 0	-31; 0		
LS Mean (SE)			NE (NE)	NE (NE)		
<b>Woche 18</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	NE [NE; NE] NE	-0,2 [-1,3; 0,9]
MW (SD)	90,2 (25,99)	93,8 (15,31)	-9,8 (25,99)	8,6 (18,38)		
Median	100	100	0	0		
Min; Max	31; 100	63; 100	-69; 0	-38; 0		
LS Mean (SE)			NE (NE)	NE (NE)		



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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 24</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	NE [NE; NE] NE	-0,8 [-1,9; 0,3]
MW (SD)	93,8 (10,83)	100 (0,00)	-6,3 (10,83)	0 (0,00)		
Median	100	100	0	0		
Min; Max	75; 100	100; 100	-25; 0	0; 0		
LS Mean (SE)			NE (NE)	NE (NE)		
<p><sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation.</p> <p><sup>2</sup> Für einen Patienten lagen nur für den Score der Domäne Nebenwirkungen und für den Score der Domäne Wirksamkeit zu Woche 18 Werte vor.</p> <p><sup>3</sup> Für einen Patienten lagen keine Baseline Werte vor.</p> <p>ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht abschätzbar (not estimable); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</p>						

Es zeigte sich in der Studie APeX-2 bis auf Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung zu Baseline im Score der Domäne Nebenwirkungen des TSQM bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotrastat gegenüber Placebo. Zu Woche 12 war der Unterschied statistisch signifikant zuungunsten einer prophylaktischen Therapie mit Berotrastat (LS MD: -6,2; 95 %-KI: [-11,7; -0,8]; p = 0,025). Basierend auf dem Hedges' g ist jedoch nicht von einer klinischen Relevanz auszugehen. In der Studie APeX-J gab es zu Woche 24 keine Veränderung zu Baseline im Placebo-Arm, es konnte daher kein LS Mean geschätzt werden (Tabelle 4-76).

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

Tabelle 4-77: Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit; ITT Population)

Studie	Bertralstat 150 mg	Placebo	Bertralstat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>APeX-2</b>						
N	40	40	40	40		
<b>Baseline</b>						
n (%)	39 (97,5)	39 (97,5) <sup>1,2</sup>				
MW (SD)	52,1 (20,73)	54,0 (21,21)				
Median	55,6	61,1				
Min; Max	11; 100	0; 89				
<b>Woche 4</b>						
n (%)	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	39 (97,5) <sup>1,2</sup>	-4,9 [-13,0; 3,3] 0,239	-0,1 [-0,6; 0,3]
MW (SD)	76,2 (19,20)	80,5 (16,01)	22,8 (27,49)	26,5 (25,57)		
Median	77,8	83,3	22,2	27,8		
Min; Max	33; 100	50; 100	-33; 83	-11; 94		
LS Mean (SE)			22,2 (2,93)	27,0 (2,85)		
<b>Woche 8</b>						
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	-2,5 [-10,7; 5,6] 0,535	-0,1 [-0,5; 0,4]
MW (SD)	77,2 (18,57)	80,0 (16,06)	24,2 (27,54)	26,0 (27,40)		
Median	77,8	77,8	27,8	22,2		
Min; Max	22; 100	50; 100	-39; 83	-11; 100		
LS Mean (SE)			23,5 (2,91)	26,1 (2,85)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 12</b>						
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	38 (95,0) <sup>1,2</sup>	2,7 [-5,0; 10,3] 0,487	0,1 [-0,3; 0,6]
MW (SD)	81,1 (17,02)	78,5 (15,67)	28,1 (23,82)	24,6 (27,33)		
Median	83,3	77,8	27,8	16,7		
Min; Max	28; 100	39; 100	-11; 78	-11; 100		
LS Mean (SE)			27,4 (2,73)	24,8 (2,68)		
<b>Woche 18</b>						
n (%)	37 (92,5)	34 (85,0) <sup>1,2</sup>	36 (90,0) <sup>3</sup>	34 (85,0) <sup>1,2</sup>	4,0 [-3,5; 11,4] 0,289	0,1 [-0,4; 0,6]
MW (SD)	82,3 (15,21)	79,6 (15,03)	28,4 (24,84)	26,1 (28,51)		
Median	83,3	80,6	27,8	16,7		
Min; Max	44; 100	44; 100	-17; 83	-17; 100		
LS Mean (SE)			28,7 (2,63)	24,7 (2,62)		
<b>Woche 24</b>						
n (%)	38 (95,0)	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	37 (92,5) <sup>3</sup>	35 (87,5) <sup>1,2</sup>	-2,9 [-11,5; 5,7] 0,509	-0,1 [-0,6; 0,3]
MW (SD)	76,6 (18,23)	81,7 (17,18)	23,9 (25,32)	27,9 (29,72)		
Median	83,3	83,3	22,2	22,2		
Min; Max	22; 100	22; 100	-22; 83	-17; 100		
LS Mean (SE)			23,2 (3,04)	26,1 (3,04)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>APeX-J</b>						
N	7	6	7	6		
<b>Baseline</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)				
MW (SD)	62,7 (27,54)	42,6 (15,18)				
Median	61,1	41,7				
Min; Max	33; 100	22; 61				
<b>Woche 4</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	2,7 [-26,9; 32,3] 0,826	-0,3 [-1,4; 0,8]
MW (SD)	77,0 (23,00)	63,0 (17,80)	14,3 (19,21)	20,4 (18,14)		
Median	83,3	66,7	11,1	13,9		
Min; Max	44; 100	39; 83	-6; 50	6; 56		
LS Mean (SE)			18,3 (7,68)	15,7 (8,32)		
<b>Woche 8</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	3,9 [-38,7; 46,4] 0,836	-0,3 [-1,4; 0,8]
MW (SD)	75,4 (19,47)	60,2 (19,38)	12,7 (22,39)	17,6 (12,38)		
Median	83,3	61,1	22,2	16,7		
Min; Max	44; 100	33; 83	-17; 44	0; 33		
LS Mean (SE)			16,7 (12,08)	12,9 (13,06)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 12</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-2,3 [-44,6; 39,9] 0,900	-0,6 [-1,7; 0,5]
MW (SD)	68,3 (30,88)	59,3 (13,46)	5,6 (19,51)	16,7 (15,71)		
Median	77,8	66,7	0	13,9		
Min; Max	22; 100	33; 67	-22; 39	0; 44		
LS Mean (SE)			9,6 (12,10)	11,9 (13,08)		
<b>Woche 18</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	-3,8 [-46,1; 38,5] 0,838	-0,6 [-1,8; 0,5]
MW (SD)	71,4 (24,93)	63,9 (12,55)	8,7 (21,24)	21,3 (17,00)		
Median	77,8	66,7	5,6	16,7		
Min; Max	39; 100	39; 72	-17; 50	6; 44		
LS Mean (SE)			12,8 (12,03)	16,6 (13,01)		
<b>Woche 24</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	1,8 [-45,0; 48,5] 0,932	-0,3 [-1,4; 0,8]
MW (SD)	77,0 (19,36)	63,9 (21,59)	14,3 (20,25)	21,3 (20,91)		
Median	72,2	63,9	11,1	25,0		
Min; Max	56; 100	33; 100	-6; 50	-6; 44		
LS Mean (SE)			18,3 (13,46)	16,6 (14,56)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<p><sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation.</p> <p><sup>2</sup> Für einen Patienten lagen nur für den Score der Domäne Nebenwirkungen und für den Score der Domäne Wirksamkeit zu Woche 18 Werte vor.</p> <p><sup>3</sup> Für einen Patienten lagen keine Baseline Werte vor.</p> <p>ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</p>						

Es zeigte sich in beiden Studien zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied im Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM (Tabelle 4-77).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

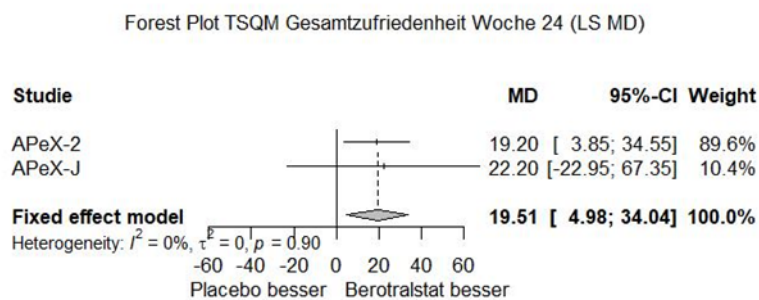


Abbildung 4-29: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 24 (Score für die Gesamtzufriedenheit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

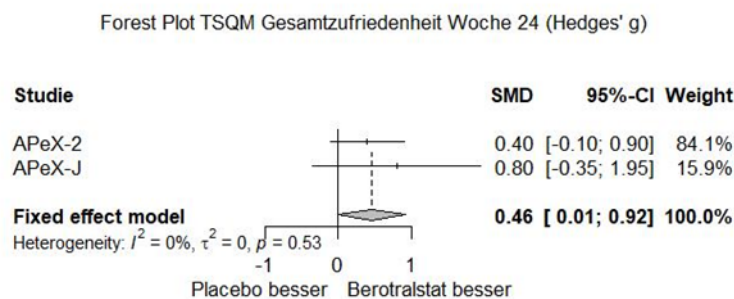


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 24 (Score für die Gesamtzufriedenheit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges' g

Der Heterogenitätstest liegt jeweils bei einem p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von jeweils 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Wie auch in den Einzelstudien zeigt sich bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat gegenüber Placebo eine statistisch signifikant höhere Gesamtzufriedenheit im Vergleich zu Baseline in Woche 24 (LS MD: 19,51; 95 %-KI: [4,98; 34,04];  $p = 0,0085$ ; Hedges'  $g$ : 0,46; 95 %-KI: [0,01; 0,92]). Basierend auf dem Hedges'  $g$  ist jedoch nicht von einer klinischen Relevanz auszugehen.

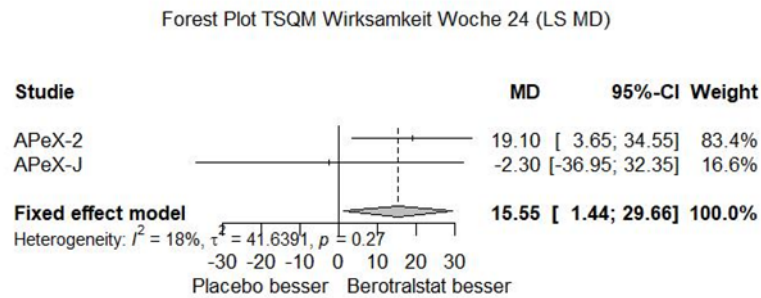


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 24 (Score der Domäne Wirksamkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

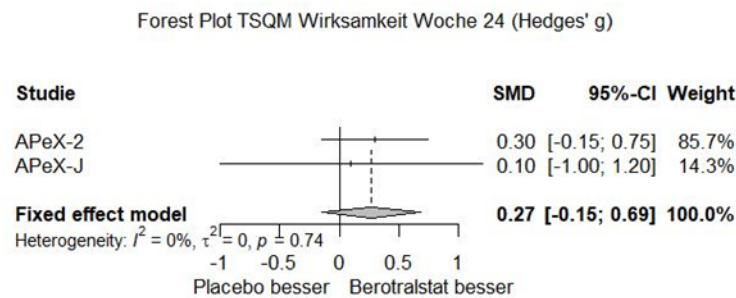


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 24 (Score der Domäne Wirksamkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges'  $g$

Der Heterogenitätstest liegt jeweils bei einem  $p$ -Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 18 % bzw. 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.



Wie auch in den Einzelstudien zeigt sich bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat gegenüber Placebo ein höherer und somit besserer TSQM Score der Domäne Wirksamkeit gegenüber Baseline in Woche 24. In der meta-analytischen Zusammenfassung ist dieser Unterschied signifikant zugunsten von Berotralstat (LS MD: 15,55; 95 %-KI: [1,44; 29,66];  $p = 0,0308$ ; Hedges'  $g$ : 0,27; 95 %-KI: [-0,15; 0,69]). Basierend auf dem Hedges'  $g$  ist jedoch nicht von einer klinischen Relevanz auszugehen.

Für die Domäne Nebenwirkungen konnte für die Studie APeX-J keine LS MD geschätzt werden. Auf eine meta-analytische Zusammenfassung wird für diesen Endpunkt daher verzichtet.

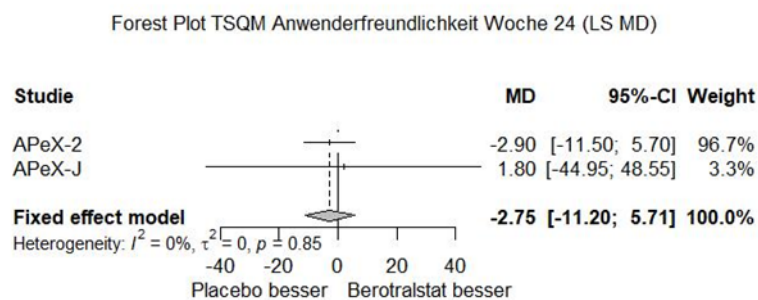


Abbildung 4-33: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 24 (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

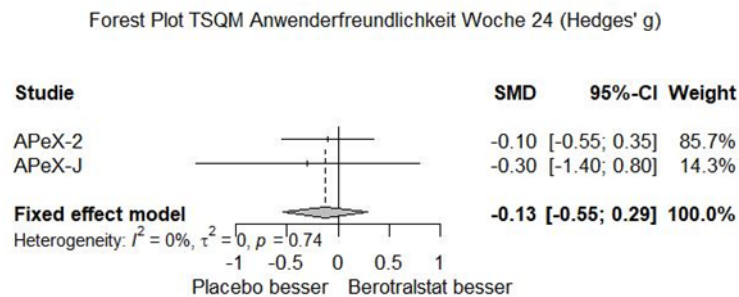


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 24 (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges'  $g$

Der Heterogenitätstest liegt jeweils bei einem p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von jeweils 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Es zeigt sich ein nicht statistisch signifikanter Vorteil von Placebo gegenüber einer prophylaktischen Behandlung mit Berotrastat für die Domäne Anwenderfreundlichkeit des TSQM (LS MD: -2,75; 95 %-KI: [-11,20; 48,55];  $p = 0,5245$ ; Hedges'  $g$ : -0,13; 95 %-KI: [-0,55; 0,29]). In den Einzelstudien ist sowohl in der Studie APeX-2 beim LS Mean (Berotrastat: 23,2; Placebo: 26,1) als auch in der Studie APeX-J (Berotrastat: 18,3; Placebo: 16,6) eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline in Woche 24 zu sehen.

Die Darstellung der Meta-Analysen für Woche 4, 8, 12 und 18 erfolgt in Anhang 4-G G.8.

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.

#### 4.3.1.3.3 WPAI (Frage 6) – APeX-2 und APeX-J

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung des WPAI

Studie	Operationalisierung
APeX-2	<p>Der WPAI ist ein validierter und zuverlässiger Fragebogen, um den Einfluss einer Erkrankung auf die Arbeitsproduktivität und die täglichen Aktivitäten zu messen [24]. Der WPAI besteht aus 6 Fragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frage 1: Sind Sie zurzeit berufstätig (bezahlte Arbeit)?</li> <li>• Frage 2: Wie viele Stunden Arbeitszeit haben Sie wegen Ihrer gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen versäumt?</li> <li>• Frage 3: Wie viele Stunden Arbeitszeit haben Sie in den letzten sieben Tagen aus anderen Gründen wie z. B. Urlaub, Feiertage, Zeit zur Teilnahme an dieser Studie versäumt?</li> <li>• Frage 4: Wie viele Stunden haben Sie in den letzten sieben Tagen tatsächlich gearbeitet?</li> <li>• Frage 5: Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Produktivität bei der Arbeit ausgewirkt?</li> <li>• Frage 6: Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit?</li> </ul> <p>Als patientenrelevant im Sinne der Nutzenbewertung wird lediglich die Frage 6 eingestuft, daher beziehen sich alle weiteren Ausführungen nur auf diese Frage. Die Bewertung der Frage 6 erfolgt durch Einkreisen des zutreffenden Wertes auf einer 11 Punkte Skala von 0 bis 10, wobei 0 für „gesundheitliche Probleme hatten keine Auswirkung auf meine normalen täglichen Aktivitäten“ und 10 für „gesundheitliche Probleme haben mich völlig an meinen normalen täglichen Aktivitäten gehindert“ steht.</p> <p>Für dieses Dossier relevant ist die Auswertung der Frage 6, die wie folgt in der Studie APeX-2 operationalisiert wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) „Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit?“ (in</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>Woche 4, 8, 12, 18 und 24; ITT Population)</p> <p><u>Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT Population: Alle randomisierten Patienten.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <p>ITT Population: Erste Dosis in Teil 1 (Tag 1) bis zur ersten Dosis in Teil 2 (Tag 168).</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Die statistische Berechnung der Veränderung zu Baseline erfolgte mittels MMRM. Für das allgemeine Modell mit HAE-Attackenrate zu Baseline wurden der WPAI Score zu Baseline, die Behandlungsgruppe, die Visite und eine Interaktionsvariable aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte gesetzt. Der Patient ging als zufälliger Effekt in das Modell ein.</p>
APeX-J	Siehe APeX-2.
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; MMRM: Mixed effect Model Repeated Measures; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment	

Tabelle 4-79: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen für den WPAI (Frage 6)

APeX-2 und APeX-J	Referenz
<p><b>Analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Endpunkt</li> </ul>	
<p><u>Hauptanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6; ITT Population)</li> </ul>	Tabelle 4-82
ITT: Intention to treat; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment	

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

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

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den WPAI (Frage 6) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APeX-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-J	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); WPAI: Work Productivity and Activity Impairment						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung des für dieses Dossier relevanten und berichteten Teil 1 der Studien APeX-2 und APeX-J erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „WPAI (Frage 6)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Tabelle 4-81: Anteil der Patienten mit Bewertung des WPAI (ITT Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo
	Beobachtet n (%)	Beobachtet n (%)	Veränderung zu Baseline n (%)	Veränderung zu Baseline n (%)
<b>APeX-2</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>	<b>N = 40</b>
Baseline	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>		
Woche 4	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>
Woche 8	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>
Woche 12	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>
Woche 18	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>
Woche 24	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>
<b>APeX-J</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 6</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 6</b>
Baseline	7 (100)	6 (100)		
Woche 4, 8, 12, 18, 24	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)

<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation.  
ITT: Intention to treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse;  
WPAI: Work Productivity and Activity Impairment

Die Rücklaufquote lag über beide Studien hinweg bei mindestens 90 %. Bezogen auf die ITT Population ist damit die vom G-BA gestellte Anforderung einer Rücklaufquote von mindestens 70 % erfüllt.

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

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

Tabelle 4-82: Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) „Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit?“ (ITT Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>APeX-2</b>						
N	40	40	40	40		
<b>Baseline</b>						
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>				
MW (SD)	3,6 (2,82)	4,1 (2,79)				
Median	3,0	4,0				
Min; Max	0; 9	0; 10				
<b>Woche 4</b>						
n (%)	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	38 (95,0)	39 (97,5) <sup>1</sup>	-1,3 [-2,4; -0,1] <b>0,030</b>	-0,3 [-0,8; 0,1]
MW (SD)	1,7 (2,33)	3,1 (2,94)	-1,9 (2,94)	-0,9 (3,38)		
Median	0,5	3,0	-2,0	-1,0		
Min; Max	0; 8	0; 9	-9; 4	-8; 7		
LS Mean (SE)			-2,1 (0,41)	-0,8 (0,40)		

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

Studie	Bertralstat 150 mg	Placebo	Bertralstat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 8</b>						
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	-0,4 [-1,5; 0,7] 0,493	0,0 [-0,5; 0,4]
MW (SD)	1,9 (2,29)	2,4 (2,87)	-1,7 (2,81)	-1,6 (3,32)		
Median	1,0	2,0	-1,0	-1,5		
Min; Max	0; 8	0; 10	-9; 4	-9; 10		
LS Mean (SE)			-1,9 (0,40)	-1,5 (0,40)		
<b>Woche 12</b>						
n (%)	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	38 (95,0) <sup>1</sup>	-1,1 [-2,2; -0,1] <b>0,039</b>	-0,3 [-0,8; 0,1]
MW (SD)	1,7 (2,23)	3,0 (3,02)	-1,9 (2,69)	-1,1 (3,02)		
Median	0,0	2,0	-2,0	-1,0		
Min; Max	0; 8	0; 10	-7; 5	-7; 5		
LS Mean (SE)			-2,1 (0,39)	-0,9 (0,39)		
<b>Woche 18</b>						
n (%)	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	-0,2 [-1,3; 0,9] 0,677	0,0 [-0,4; 0,5]
MW (SD)	1,8 (2,26)	2,2 (2,68)	-1,8 (3,04)	-1,9 (3,13)		
Median	1,0	1,5	-1,0	-0,5		
Min; Max	0; 8	0; 9	-8; 8	-9; 3		
LS Mean (SE)			-2,0 (0,38)	-1,8 (0,39)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 24</b>						
n (%)	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	38 (95,0)	36 (90,0) <sup>1</sup>	-0,5 [-1,7; 0,7] 0,406	0,0 [-0,5; 0,4]
MW (SD)	2,2 (2,60)	2,8 (2,79)	-1,5 (3,20)	-1,4 (3,15)		
Median	1,0	2,0	-1,5	-1,0		
Min; Max	0; 9	0; 10	-7; 7	-9; 6		
LS Mean (SE)			-1,6 (0,41)	-1,2 (0,42)		
<b>APeX-J</b>						
N	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>6</b>		
<b>Baseline</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)				
MW (SD)	3,3 (2,81)	1,3 (3,27)				
Median	3,0	0				
Min; Max	0; 8	0; 8				
<b>Woche 4</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	2,3 [-0,9; 5,5] 0,145	-0,6 [-1,7; 0,5]
MW (SD)	2,9 (3,39)	3,0 (3,10)	-0,4 (3,87)	1,7 (3,27)		
Median	2,0	2,5	0	0,5		
Min; Max	0; 9	0; 7	-6; 5	-2; 7		
LS Mean (SE)			1,6 (0,94)	-0,7 (1,03)		

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 8</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	2,5 [-0,2; 5,2] 0,063	-0,6 [-1,7; 0,5]
MW (SD)	2,7 (2,81)	2,7 (2,88)	-0,6 (3,95)	1,3 (2,25)		
Median	2,0	2,0	0	0,5		
Min; Max	0; 7	0;7	-7; 3	-1; (5)		
LS Mean (SE)			1,5 (0,74)	-1,0 (0,81)		
<b>Woche 12</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	2,9 [-2,3; 8,1] 0,247	-0,5 [-1,6; 0,6]
MW (SD)	3,4 (3,55)	3,0 (4,29)	0,1 (2,91)	1,7 (3,61)		
Median	3,0	0,5	0	0		
Min; Max	0; 8	0; 9	-5; 4	0; 9		
LS Mean (SE)			2,2 (1,55)	-0,7 (1,68)		
<b>Woche 18</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	1,2 [-2,8; 5,1] 0,523	-0,8 [-2,0 0,3]
MW (SD)	2,6 (3,26)	3,8 (2,99)	-0,7 (3,99)	2,5 (3,56)		
Median	1,0	5,5	0	2,5		
Min; Max	0; 8	0; 6	-7; 4	-2; 6		
LS Mean (SE)			1,3 (1,17)	0,1 (1,27)		



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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 24</b>						
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	2,1 [-1,2; 5,4] 0,200	-0,6 [-1,7; 0,5]
MW (SD)	2,3 (2,98)	2,7 (3,33)	-1,0 (4,12)	1,3 (3,78)		
Median	1,0	1,5	0	0		
Min; Max	0; 8	0; 8	-7; 4	-3; 8		
LS Mean (SE)			1,0 (0,98)	-1,0 (1,06)		
<p><sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation.</p> <p>ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>						

Es zeigte sich zu allen Messzeitpunkten sowohl in der Studie APeX-2 als auch in der Studie APeX-J eine größere Verbesserung in der Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) in der ITT Population bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotrastat gegenüber Placebo, zu Woche 4 (LS MD: -1,3; 95 %-KI: [-2,4; -0,1]; p = 0,030) und Woche 12 (LS MD: -1,1; 95 %-KI: [-2,2; -0,1]; p = 0,039) war der Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Therapie mit Berotrastat innerhalb der Studie APeX-2 statistisch signifikant (Tabelle 4-82).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

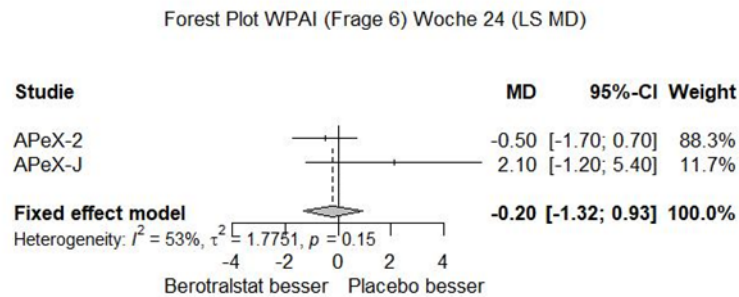


Abbildung 4-35: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) in Woche 24“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotrastat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

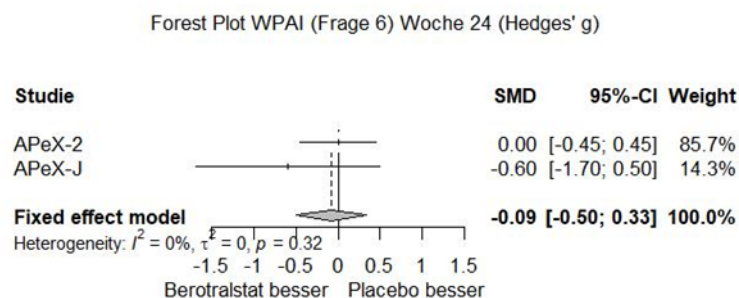


Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) in Woche 24“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotrastat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges' g

Der Heterogenitätstest liegt jeweils bei einem p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson gibt für den LS einen Wert von 54 % an, dies stuft die Heterogenität bei diesem Test als mittelmäßig ein, eine Zusammenfassung dieser Auswertung ist entsprechend mit Einschränkungen verbunden. Die Auswertung des  $I^2$  bei der Meta-Analyse des Hedges' g liegt bei 0 % und unterstützt den Heterogenitätstest, die Heterogenität wird hier als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend insgesamt sinnvoll und die Daten sind weitestgehend als homogen zu betrachten.

Insgesamt ist bei der Beantwortung der Frage 6 „Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit?“ des WPAI kein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen (LS MD: -0,20; 95 %-KI: [-1,32; 0,93];  $p = 0,7329$ ; Hedges'  $g$ : -0,09; 95 %-KI: [-0,50; 0,33]).

Die Darstellung der Meta-Analysen für Woche 4, 8, 12 und 18 erfolgt in Anhang 4-G G.9.

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.

#### 4.3.1.3.4 Sicherheit – APeX-2 und APeX-J

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Endpunkten zur Sicherheit

Studie	Operationalisierung
APeX-2	<p>Die Beurteilung der Sicherheit erfolgte anhand der folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE (nach PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>• Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE von besonderem Interesse (Ausschlag)</li> <li>• Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE (gemäß Schweregrad)</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC, Schweregrad 1), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC, Schweregrad 2), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC, Schweregrad 3/4), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE (nach PT, Schweregrad 1), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE (nach PT, Schweregrad 2), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE (nach PT, Schweregrad 3/4), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>• Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> SUE</li> <li>• Anzahl der Patienten mit SUE (nach SOC), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>• Anzahl der Patienten mit SUE (nach PT), die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</li> <li>• Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von UE</li> </ul> <p>Nicht-schwerwiegende behandlungsbedingte Ausschläge wurden als UE von besonderem Interesse angesehen. Jegliche Ausschläge, unabhängig vom Schweregrad oder vermutetem Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden dokumentiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die UE wurden gemäß MedDRA Version 19.1 kodiert.</p> <p>Die Einteilung gemäß Schweregrad erfolgte anhand der von der DMID erstellten „Adult Toxicity Table“ [25]: Grad 1 (mild), Grad 2 (moderat), Grad 3/4 (schwer/lebensbedrohlich). Wurden bei einem Patienten mehrere Ereignisse beobachtet, die demselben PT zugeordnet werden konnten, so wurde das gemäß DMID schwerste und vom Prüfarzt als stärkstes mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehende Ereignis dem PT zugeordnet.</p> <p>Mehrfach auftretende Ereignisse (pro Patient oder SOC) werden nur einmal pro Patient gezählt. Für die Zusammenfassung basierend auf dem Schweregrad wurde das schwerste Ereignis gewählt.</p> <p><u>Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Safety Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben.</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitraum:</u></p> <p>Safety Population: Erste Dosis in Teil 1 (Tag 1) bis zur ersten Dosis in Teil 2 (Tag 168).</p> <p><u>Statistische Auswertung:</u></p> <p>Die Bestimmung von RR, OR und ARR erfolgte mittels Vierfeldertafel. Falls in einem Studienarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzellen), erfolgte entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG eine Kontinuitätskorrektur mit einem Korrekturwert von 0,5 für jede der Zellen.</p>
APeX-J	Siehe APeX-2.
<p>ARR: absolute Risikoreduktion; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 4-84: Übersicht über die verfügbaren Auswertungen für Endpunkte zur Sicherheit

APeX-2 und APeX-J	Referenz
<p><b>Analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunkt</li> </ul>	
<p><u>Hauptanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE (Safety Population)</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Safety Population)</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE (nach PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Safety Population)</li> <li>• Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE von besonderem Interesse (Ausschlag; Safety Population)</li> <li>• Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE (gemäß Schweregrad; Safety Population)</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC, gemäß Schweregrad) (Safety Population)</li> <li>• Anzahl der Patienten mit UE (nach PT, gemäß Schweregrad) (Safety Population)</li> <li>• Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> SUE (Safety Population)</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UE</li> </ul>	<p>Tabelle 4-86</p> <p>Tabelle 4-87</p> <p>Tabelle 4-88</p> <p>Tabelle 4-89</p> <p>Tabelle 4-90</p> <p>Tabelle 4-91</p> <p>Tabelle 4-92</p> <p>Tabelle 4-93</p> <p>Tabelle 4-94</p>

<b>APeX-2 und APeX-J</b>	<b>Referenz</b>
<b>Analyse</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunkt</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapieabbrüche (deskriptive Darstellung nach SOC und PT)</li> </ul>	Tabelle 4-95
PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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

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

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APeX-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
APeX-J	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Durchführung des für dieses Dossier relevanten und berichteten Teil 1 der Studie APeX-2, sowie der APeX-J erfolgte doppelblind. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte zur Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-86: Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE (Safety Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>					
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>39</b>			
<b>n (%)</b>	34 (85,0)	30 (76,9)	1,700 [0,542; 5,335] 0,363	-0,081 [-0,253; 0,092] 0,359	1,105 [0,891; 1,371] 0,364
<b>APeX-J</b>					
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>			
<b>n (%)</b>	7 (100)	6 (100)	1,154 [0,020; 66,773] 0,945	-0,009 [-0,263; 0,245] 0,945	1,010 [0,769; 1,326] 0,945
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis					

Es zeigte sich in keiner der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE (Tabelle 4-86).

Tabelle 4-87: Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Safety Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>					
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>39</b>			
<b>Jegliche UE nach SOC</b>					
<b>n (%)</b>	32 (80,0)	30 (76,9)	1,200 [0,410; 3,515] 0,740	-0,0310 [-0,212; 0,150] 0,739	1,040 [0,825; 1,311] 0,740
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
<b>n (%)</b>	18 (45,0)	20 (51,3)	0,777 [0,321; 1,882] 0,577	0,063 [-0,157; 0,283] 0,576	0,878 [0,554; 1,389] 0,577
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
<b>n (%)</b>	20 (50,0)	16 (41)	1,438 [0,591; 3,499] 0,424	-0,090 [-0,308; 0,129] 0,421	1,219 [0,749; 1,984] 0,426

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	4 (10,0)	10 (25,6)	0,322 [0,092; 1,134] 0,078	0,156 [-0,009; 0,322] 0,064	0,390 [0,133; 1,140] 0,085
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
n (%)	6 (15,0)	7 (17,9)	0,807 [0,245; 2,658] 0,724	0,029 [-0,134; 0,193] 0,724	0,836 [0,308; 2,265] 0,724
Erkrankungen des Nervensystems					
n (%)	6 (15,0)	4 (10,3)	1,544 [0,400; 5,958] 0,528	-0,047 [-0,193; 0,099] 0,524	1,463 [0,447; 4,787] 0,530
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	2 (5,0)	5 (12,8)	0,358 [0,065; 1,967] 0,237	0,078 [-0,047; 0,203] 0,219	0,390 [0,080; 1,892] 0,243
Psychiatrische Erkrankungen					
n (%)	2 (5,0)	5 (12,8)	0,358 [0,065; 1,967] 0,237	0,078 [-0,047; 0,203] 0,219	0,390 [0,080; 1,892] 0,243
<b>APeX-J</b>					
N	7	6			
<b>Jegliche UE nach SOC</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	1,154 [0,020; 66,773] 0,945	-0,009 [-0,263; 0,245] 0,945	1,010 [0,769; 1,326] 0,945
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	3 (42,9)	4 (66,7)	0,375 [0,039; 3,605] 0,396	0,238 [-0,288; 0,764] 0,375	0,643 [0,231; 1,793] 0,398
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	4 (57,1)	2 (33,3)	2,667 [0,277; 25,636] 0,396	-0,238 [-0,764; 0,288] 0,375	1,714 [0,467; 6,295] 0,417
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	1 (14,3)	2 (33,3)	0,333 [0,022; 5,027] 0,427	0,190 [-0,267; 0,648] 0,415	0,429 [0,050; 3,637] 0,437
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
n (%)	2 (28,6)	1 (16,7)	2,000 [0,134; 29,808] 0,615	-0,119 [-0,567; 0,329] 0,603	1,714 [0,202; 14,549] 0,621

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
Erkrankungen des Nervensystems					
n (%)	1 (14,3)	1 (16,7)	0,833 [0,041; 16,994] 0,906	0,024 [-0,371; 0,419] 0,906	0,857 [0,067; 10,959] 0,906
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Untersuchungen					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Psychiatrische Erkrankungen					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: unerwünschtes Ereignis					

Es zeigte sich in keiner der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Tabelle 4-87).

Tabelle 4-88: Anzahl der Patienten mit UE (nach PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Safety Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>					
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>39</b>			
<b>Jegliche UE nach PT</b>					
n (%)	22 (55,0)	17 (43,6)	1,582 [0,651; 3,844] 0,312	-0,114 [-0,333; 0,105] 0,307	1,262 [0,801; 1,987] 0,315



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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
Nasopharyngitis					
n (%)	9 (22,5)	9 (23,1)	0,968 [0,338; 2,770] 0,951	0,006 [-0,179; 0,191] 0,951	0,975 [0,433; 2,196] 0,951
Übelkeit					
n (%)	6 (15,0)	7 (17,9)	0,807 [0,245; 2,658] 0,724	0,029 [-0,134; 0,193] 0,724	0,836 [0,308; 2,265] 0,724
Erbrechen					
n (%)	6 (15,0)	1 (2,6)	6,706 [0,768; 58,555] 0,085	-0,124 [-0,246; -0,003] 0,044	5,850 [0,738; 46,386] 0,095
Abdominalschmerz					
n (%)	4 (10,0)	2 (5,1)	2,056 [0,354; 11,928] 0,422	-0,049 [-0,165; 0,067] 0,410	1,950 [0,379; 10,043] 0,425
Kopfschmerzen					
n (%)	4 (10,0)	2 (5,1)	2,056 [0,354; 11,928] 0,422	-0,049 [-0,165; 0,067] 0,410	1,950 [0,379; 10,043] 0,425
Rückenschmerzen					
n (%)	4 (10,0)	1 (2,6)	4,222 [0,450; 39,590] 0,207	-0,074 [-0,180; 0,031] 0,167	3,900 [0,456; 33,363] 0,214
Diarrhoe					
n (%)	5 (12,5)	0 (0)	12,239 [0,653; 229,291] 0,094	-0,122 [-0,232; -0,012] 0,030	10,732 [0,613; 187,787] 0,104
<b>APeX-J</b>					
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>			
<b>Jegliche UE nach PT</b>					
n (%)	7 (100)	6 (100)	1,154 [0,020; 66,773] 0,945	-0,009 [-0,263; 0,245] 0,945	1,010 [0,769; 1,326] 0,945
Nasopharyngitis					
n (%)	2 (28,6)	4 (66,7)	0,200 [0,019; 2,118] 0,181	0,381 [-0,123; 0,885] 0,139	0,429 [0,117; 1,574] 0,202

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
Urtikaria					
n (%)	1 (14,3)	1 (16,7)	0,833 [0,041; 16,994] 0,906	0,024 [-0,371; 0,419] 0,906	0,857 [0,067; 10,959] 0,906
Abdominelle Beschwerden					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
Abdominalschmerz					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Schmerzen im Oberbauch					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Knöchelfraktur					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Arthropodenbiss					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
Rückenschmerzen					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Kontusion					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
Kontaktdermatitis					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Diarrhoe					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
Gastritis					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Kopfschmerzen					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
Schlaflosigkeit					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
Speiseröhrenbeschwerden					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Otitis media					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Thrombozytenzahl vermindert					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
Pruritus					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Fieber					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Hautausschlag					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Somnolenz					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
Zahnschmerzen					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis					

Es zeigte sich in keiner der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit UE (nach PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Tabelle 4-88).

Tabelle 4-89: Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE von besonderem Interesse (Ausschlag; Safety Population)

Studie Population	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>					
N	40	39			
n (%)	1 (2,5) <sup>1</sup>	0 (0)	3,000 [0,119; 75,903] 0,505	-0,024 [-0,091; 0,043] 0,481	2,927 [0,123; 69,738] 0,507
<b>APeX-J</b>					
N	7	6			
n (%)	2 (28,6) <sup>2</sup>	1 (16,7) <sup>3</sup>	2,000 [0,134; 29,808] 0,615	-0,119 [-0,567; 0,329] 0,603	1,714 [0,202; 14,549] 0,621
<sup>1</sup> Bei dem Ereignis handelt es sich gemäß Schweregrad und PT um Petechien vom Grad 1 (mild).					
<sup>2</sup> Bei den Ereignissen handelt es sich gemäß Schweregrad und PT um Ausschlag und Urtikaria, jeweils vom Grad 1 (mild).					
<sup>3</sup> Bei dem Ereignis handelt es sich gemäß Schweregrad und PT um Ausschlag (Urtikaria) vom Grad 2 (moderat).					
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis					

Ein Patient in der Studie APeX-2 unter Berotrastat erlitt Petechien vom Grad 1 (mild), die jedoch auf eine mechanische Reizung zurückzuführen waren und in keinem Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. In der Studie APeX-J erlitten insgesamt 3 Patienten ein AESI: Im Berotrastat-Arm waren dies Ausschlag vom Grad 1 und Urtikaria vom Grad 1. Während die Urtikaria vom Grad 1 als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurde und es zu keiner Unterbrechung der Einnahme der Studienmedikation kam, wurde der Ausschlag vom Grad 1 als unwahrscheinlich im Zusammenhang mit der

Studienmedikation stehend vom Prüfarzt eingestuft. Eine nachträgliche Beurteilung durch den Sponsor stuft den Ausschlag vom Grad 1 jedoch als wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend ein. Der Patient unterbrach die Behandlung für 10 Tage, in denen der Ausschlag behandelt wurde. Nachdem sich die Symptome deutlich verbessert hatten, nahm dieser Patient die Behandlung wieder auf, ohne dass es zu einem Wiederauftreten des Ausschlags kam. Der Ausschlag (Urtikaria) vom Grad 2 im Placebo-Arm wurde ab Tag 29 bis Tag 78 behandelt, führte schlussendlich jedoch zum Absetzen der Studienmedikation ab Tag 115. Der Patient brach die Studie in Woche 24 ab. Zu diesem Zeitpunkt war der Ausschlag (Urtikaria) noch nicht abgeklungen, jedoch stabil.

Es bestand kein Behandlungsunterschied innerhalb der beiden Studien. Es traten keine weiteren UE von besonderem Interesse auf (Tabelle 4-89).

Tabelle 4-90: Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE (gemäß Schweregrad; Safety Population)

Studie	Berotalstat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>					
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>39</b>			
<b>Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE vom Grad 1</b>					
<b>n (%)</b>	31 (77,5)	30 (76,9)	1,033 [0,361; 2,957] 0,951	-0,006 [-0,191; 0,179] 0,951	1,008 [0,793; 1,280] 0,951
<b>Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE vom Grad 2</b>					
<b>n (%)</b>	18 (45,0)	16 (41,0)	1,176 [0,482; 2,869] 0,721	-0,040 [-0,258; 0,178] 0,721	1,097 [0,659; 1,825] 0,722
<b>Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE vom Grad 3/4</b>					
<b>n (%)</b>	1 (2,5)	4 (10,3)	0,224 [0,024; 2,104] 0,191	0,078 [-0,029; 0,184] 0,155	0,244 [0,028; 2,085] 0,197
<b>APeX-J</b>					
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>			
<b>Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE vom Grad 1</b>					
<b>n (%)</b>	5 (71,4)	5 (83,3)	0,500 [0,034; 7,452] 0,615	0,119 [-0,329; 0,567] 0,603	0,857 [0,475; 1,546] 0,608
<b>Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE vom Grad 2</b>					
<b>n (%)</b>	3 (42,9)	4 (66,7)	0,375 [0,039; 3,605] 0,396	0,238 [-0,288; 0,764] 0,375	0,643 [0,231; 1,793] 0,398

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Anzahl der Patienten mit <math>\geq 1</math> UE vom Grad 3/4</b>					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis					

Es zeigte sich in keiner der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE gemäß Schweregrad (Grad 1, Grad 2, Grad 3/4) (Tabelle 4-90).

Tabelle 4-91: Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC, gemäß Schweregrad) (Safety Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>					
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>39</b>			
<b>Jegliche Grad 1 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</b>					
n (%)	28 (70,0)	27 (69,2)	1,037 [0,397; 2,706] 0,941	-0,008 [-0,211; 0,195] 0,941	1,011 [0,755; 1,353] 0,941
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	18 (45,0)	16 (41,0)	1,176 [0,482; 2,869] 0,721	-0,040 [-0,258; 0,178] 0,721	1,097 [0,659; 1,825] 0,722
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	13 (32,5)	14 (35,9)	0,860 [0,339; 2,180] 0,750	0,034 [-0,175; 0,243] 0,750	0,905 [0,491; 1,671] 0,750
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	1 (2,5)	10 (25,6)	0,074 [0,009; 0,614] 0,016	0,231 [0,086; 0,377] 0,002	0,098 [0,013; 0,726] <b>0,023</b>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
n (%)	3 (7,5)	6 (15,4)	0,446 [0,103; 1,926] 0,279	0,079 [-0,061; 0,218] 0,268	0,488 [0,131; 1,814] 0,284
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	1 (2,5)	4 (10,3)	0,224 [0,024; 2,104] 0,191	0,078 [-0,029; 0,184] 0,155	0,244 [0,028; 2,085] 0,197

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Jegliche Grad 2 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</b>					
n (%)	13 (32,5)	14 (35,9)	0,860 [0,339; 2,180] 0,750	0,034 [-0,175; 0,243] 0,750	0,905 [0,491; 1,671] 0,750
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	10 (25,0)	11 (28,2)	0,848 [0,312; 2,305] 0,747	0,032 [-0,163; 0,227] 0,747	0,886 [0,425; 1,847] 0,747
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	6 (15,0)	4 (10,3)	1,544 [0,400; 5,958] 0,528	-0,047 [-0,193; 0,099] 0,524	1,463 [0,447; 4,787] 0,530
<b>APeX-J</b>					
N	7	6			
<b>Jegliche Grad 1 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</b>					
n (%)	5 (71,4)	5 (83,3)	0,500 [0,034; 7,452] 0,615	0,119 [-0,329; 0,567] 0,603	0,857 [0,475; 1,546] 0,608
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	4 (57,1)	2 (33,3)	2,667 [0,277; 25,636] 0,396	-0,238 [-0,764; 0,288] 0,375	1,714 [0,467; 6,295] 0,417
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	0 (0,0)	3 (50,0)	0,067 [0,003; 1,674] 0,100	0,438 [0,031; 0,844] 0,035	0,125 [0,008; 2,023] 0,143
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
n (%)	2 (28,6)	0 (0,0)	5,909 [0,231; 151,145] 0,283	-0,241 [-0,615; 0,133] 0,206	4,375 [0,250; 76,540] 0,312
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Erkrankungen des Nervensystems					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
Psychiatrische Erkrankungen					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
<b>Jegliche Grad 2 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</b>					
n (%)	3 (42,9)	4 (66,7)	0,375 [0,039; 3,605] 0,396	0,238 [-0,288; 0,764] 0,375	0,643 [0,231; 1,793] 0,398
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
n (%)	3 (42,9)	2 (33,3)	1,500 [0,156; 14,420] 0,725	-0,095 [-0,621; 0,431] 0,723	1,286 [0,311; 5,311] 0,728
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
n (%)	0 (0,0)	2 (33,3)	0,120 [0,005; 3,106] 0,202	0,295 [-0,098; 0,687] 0,141	0,175 [0,010; 3,062] 0,233
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Erkrankungen des Nervensystems					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
<b>Jegliche Grad 3/4 UE nach SOC, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</b>					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426



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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
Untersuchungen					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: unerwünschtes Ereignis					

Innerhalb der Studie APeX-2 erlitten statistisch signifikant weniger Patienten ein UE vom Grad 1 der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotrastat im Vergleich zu Placebo (RR: 0,098; 95 %-KI: [0,013; 0,726]; p = 0,023). In der Studie APeX-J trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-91).

Tabelle 4-92: Anzahl der Patienten mit UE (nach PT, gemäß Schweregrad)  
(Safety Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>					
N	40	39			
<b>Jegliche Grad 1 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</b>					
n (%)	14 (35,0)	14 (35,9)	0,962 [0,382; 2,418] 0,934	0,009 [-0,202; 0,220] 0,934	0,975 [0,538; 1,768] 0,934
Nasopharyngitis					
n (%)	7 (17,5)	6 (15,4)	1,167 [0,354; 3,844] 0,800	-0,021 [-0,185; 0,142] 0,800	1,138 [0,420; 3,084] 0,800
Übelkeit					
n (%)	5 (12,5)	7 (17,9)	0,653 [0,188; 2,265] 0,502	0,054 [-0,104; 0,213] 0,499	0,696 [0,241; 2,009] 0,503
Abdominalschmerzen					
n (%)	4 (10,0)	2 (5,1)	2,056 [0,354; 11,928] 0,422	-0,049 [-0,165; 0,067] 0,410	1,950 [0,379; 10,043] 0,425
Erbrechen					
n (%)	4 (10,0)	1 (2,6)	4,222 [0,450; 39,590] 0,207	-0,074 [-0,180; 0,031] 0,167	3,900 [0,456; 33,363] 0,214

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Jegliche Grad 2 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</b>					
n (%)	4 (10,0)	5 (12,8)	0,756 [0,187; 3,051] 0,694	0,028 [-0,112; 0,168] 0,693	0,780 [0,226; 2,692] 0,694
Nasopharyngitis					
n (%)	4 (10,0)	5 (12,8)	0,756 [0,187; 3,051] 0,694	0,028 [-0,112; 0,168] 0,693	0,780 [0,226; 2,692] 0,694
<b>APeX-J</b>					
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>			
<b>Jegliche Grad 1 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</b>					
n (%)	5 (71,4)	5 (83,3)	0,500 [0,034; 7,452] 0,615	0,119 [-0,329; 0,567] 0,603	0,857 [0,475; 1,546] 0,608
Nasopharyngitis					
n (%)	0 (0,0)	3 (50,0)	0,067 [0,003; 1,674] 0,100	0,438 [0,031; 0,844] 0,035	0,125 [0,008; 2,023] 0,143
Abdominelle Beschwerden					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
Abdominalschmerzen					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Schmerzen im Oberbauch					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Knöchelfraktur					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Rückenschmerzen					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Kontaktdermatitis					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
Diarrhoe					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Gastritis					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Schlaflosigkeit					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
Pruritus					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Ausschlag					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Somnolenz					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Zahnschmerzen					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
Urtikaria					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
<b>Jegliche Grad 2 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</b>					
n (%)	3 (42,9)	4 (66,7)	0,375 [0,039; 3,605] 0,396	0,238 [-0,288; 0,764] 0,375	0,643 [0,231; 1,793] 0,398
Nasopharyngitis					
n (%)	2 (28,6)	2 (33,3)	0,800 [0,076; 8,474] 0,853	0,048 [-0,457; 0,552] 0,853	0,857 [0,168; 4,369] 0,853

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

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
Arthropodenbiss					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
Kontusion					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
Kopfschmerzen					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
Speiseröhrenbeschwerden					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Otitis Media					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Fieber					
n (%)	1 (14,3)	0 (0,0)	3,000 [0,102; 88,132] 0,524	-0,116 [-0,447; 0,215] 0,492	2,625 [0,126; 54,636] 0,533
Urtikaria					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
<b>Jegliche Grad 3/4 UE nach PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm auftraten</b>					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
Thrombozytenzahl vermindert					
n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis					

Es zeigte sich keiner der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Anzahl der Patienten mit UE nach SOC vom Grad 1 oder Grad 2, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Tabelle 4-92).

Es konnten in der Studie APeX-2 in keinem Behandlungsarm UE nach SOC bzw. PT vom Grad 3/4 beobachtet werden, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten. In der Studie APeX-J trat innerhalb des Placebo-Arms ein UE vom Grad 3/4 auf (verminderte Thrombozytenzahl) (Tabelle 4-92).

Tabelle 4-93: Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  SUE (Safety Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>					
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>39</b>			
<b>n (%)</b>	0 (0)	3 (7,7)	0,129 [0,006; 2,578] 0,180	0,075 [-0,018; 0,169] 0,116	0,139 [0,007; 2,613] 0,188
<b>APeX-J</b>					
Es traten keine SUE innerhalb der Studie auf.					
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis					

In der Studie APeX-2 trat kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  SUE auf. Bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotrastat trat kein SUE auf, gegenüber 3 SUE bei Placebo. Innerhalb der Studie APeX-J trat kein SUE auf (Tabelle 4-93).

Es konnten in keinem Behandlungsarm der Studie APeX-2 oder APeX-J SUE nach SOC bzw. PT beobachtet werden, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten.

Tabelle 4-94: Therapieabbrüche aufgrund von UE (Safety Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>					
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>39</b>			
<b>n (%)</b>	1 (2,5)	1 (2,6)	0,974 [0,059; 16,145] 0,986	0,001 [-0,069; 0,070] 0,986	0,975 [0,063; 15,047] 0,986
<b>APeX-J</b>					
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>			
<b>n (%)</b>	0 (0,0)	1 (16,7)	0,244 [0,008; 7,212] 0,415	0,152 [-0,195; 0,499] 0,392	0,292 [0,014; 6,071] 0,426
ARR: absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis					

In beiden Behandlungsarmen der Studie APeX-2 kam es jeweils zu einem Therapieabbruch aufgrund eines UE, der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. In der Studie APeX-J brach lediglich ein Patient im Placebo-Arm die Therapie aufgrund eines UE ab (Tabelle 4-94).

Tabelle 4-95: Therapieabbrüche aufgrund von UE (deskriptive Darstellung, nach SOC und PT) (Safety Population)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	SOC	PT
<b>APeX-2</b>				
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>39</b>		
<b>n (%)</b>	1 (2,5)	0 (0)	Untersuchungen	Leberfunktionstest anomal
<b>n (%)</b>	0 (0)	1 (2,6)	Psychiatrische Erkrankungen	Depression
<b>APeX-J</b>				
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>		
<b>n (%)</b>	0 (0,0)	1 (16,7)	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria
N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term, SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: unerwünschtes Ereignis				

Der Therapieabbruch in der Studie APeX-2 bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotrastat resultierte aus einem anormalen Leberfunktionstest (SOC „Untersuchungen“), der Therapieabbruch in der Studie APeX-2 bei Placebo resultierte aus einer Depression (SOC „Psychiatrische Erkrankungen“). Der Therapieabbruch in der Studie APeX-J bei Placebo resultierte aus einer Urtikaria (SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“). Im Berotrastat-Arm der Studie APeX-J brach kein Patient die Therapie aufgrund eines UE ab (Tabelle 4-95).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Für die meta-analytische Zusammenfassung der Sicherheit wurden nur Ereignisse berücksichtigt, die in beiden Studien auftraten.

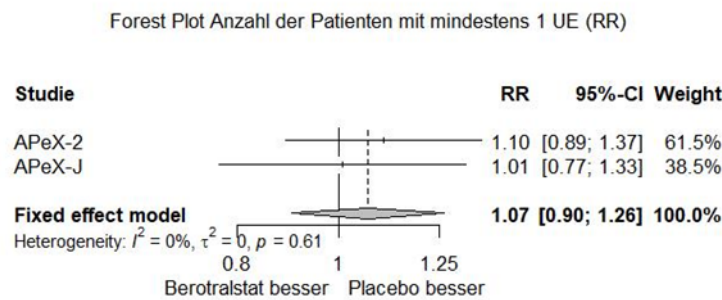
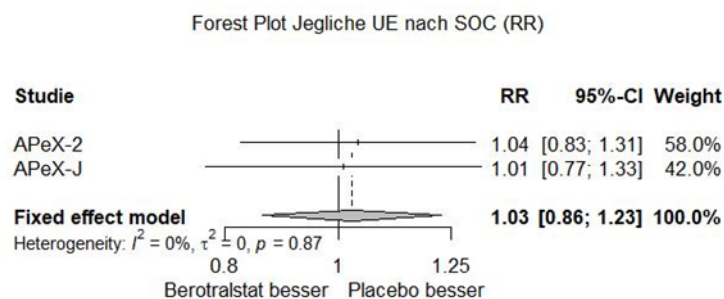


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

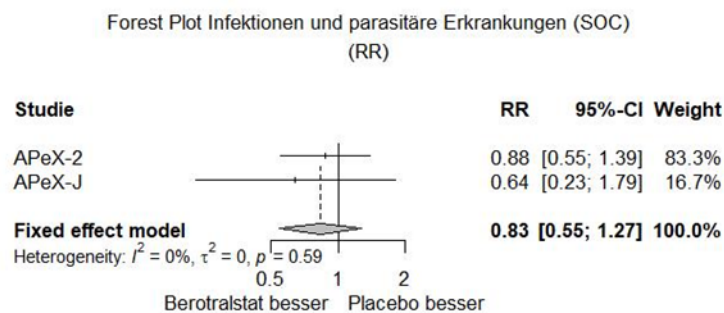
Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Es zeigte sich wie auch in den Einzelstudien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat und Placebo für das Auftreten von UE (RR: 1,07; 95 %-KI: [0,90; 1,26];  $p = 0,4492$ ).

### Jegliche UE nach SOC

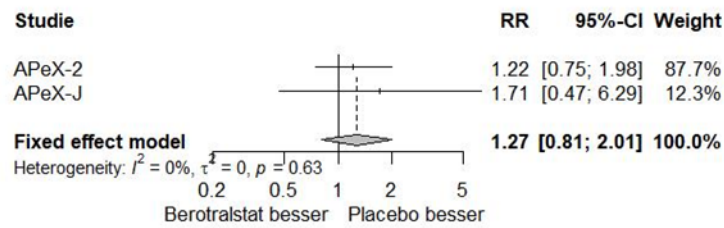


### Infektionen und parasitäre Erkrankungen



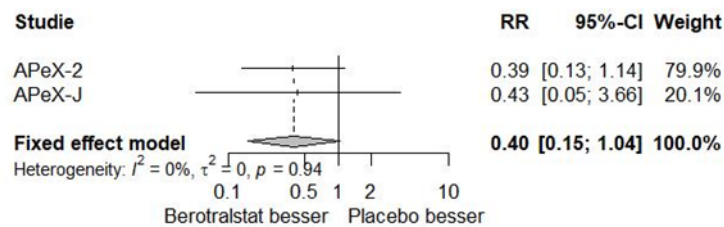
### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Forest Plot Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)  
(RR)



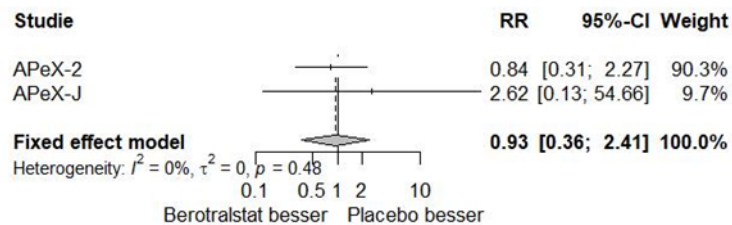
### Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Forest Plot Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) (RR)



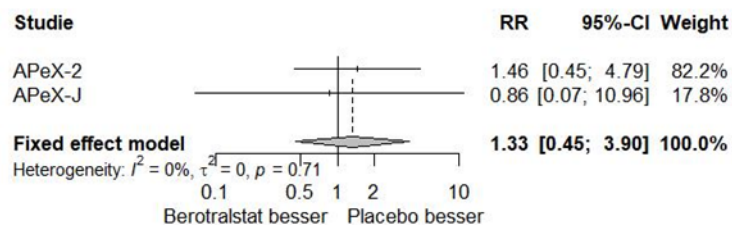
### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Forest Plot Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC) (RR)



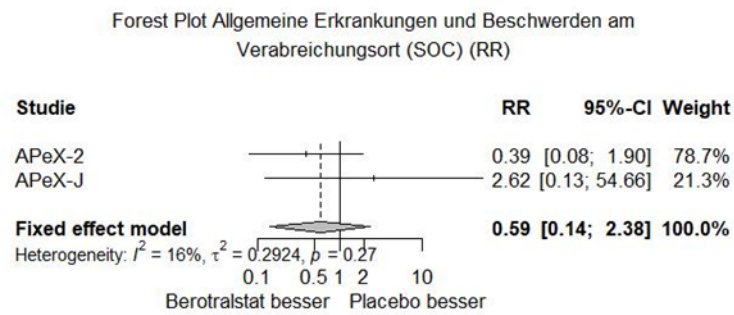
### Erkrankungen des Nervensystems

Forest Plot Erkrankungen des Nervensystems (SOC) (RR)





**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**



**Psychiatrische Erkrankungen**

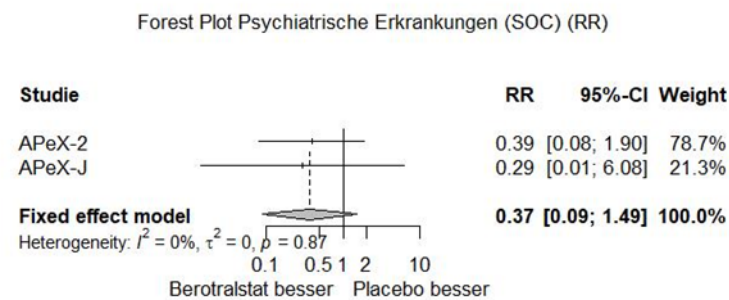
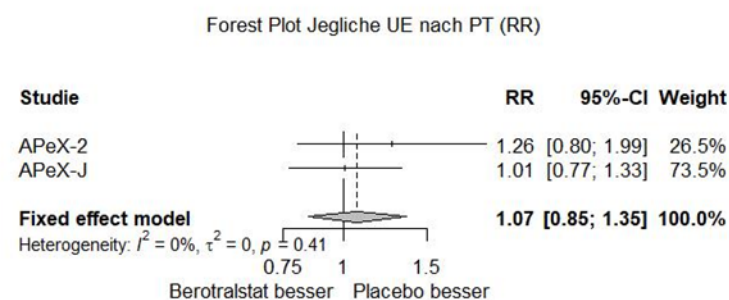


Abbildung 4-38: Meta-Analysen für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

Der Heterogenitätstest liegt in allen Fällen bei einem p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % bis maximal 16 % die jeweiligen Heterogenitätstests, hiernach wird die Heterogenität in allen Fällen als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

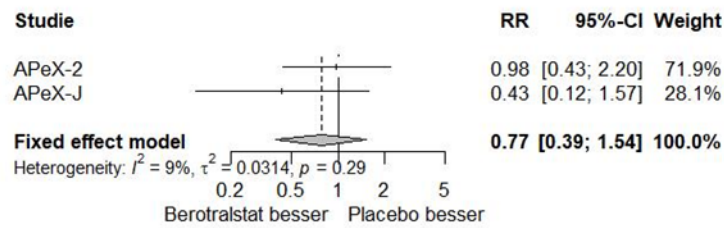
Es zeigte sich wie auch in den Einzelstudien kein statistisch signifikanter Unterschied bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralsat und Placebo für jegliche UE nach SOC sowie die in beiden Studien auftretenden einzelnen SOC.

**Jegliche UE nach PT**



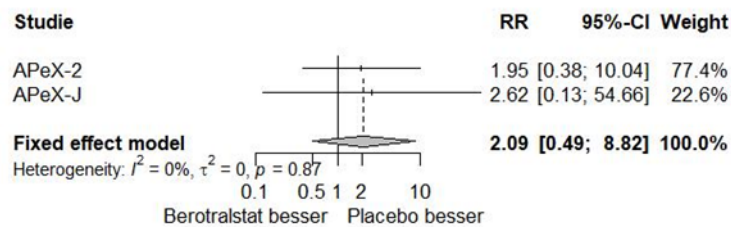
### Nasopharyngitis

Forest Plot Nasopharyngitis (PT) (RR)



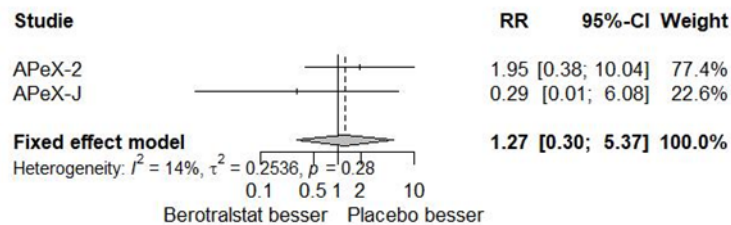
### Abdominalschmerz

Forest Plot Abdominalschmerz (PT) (RR)



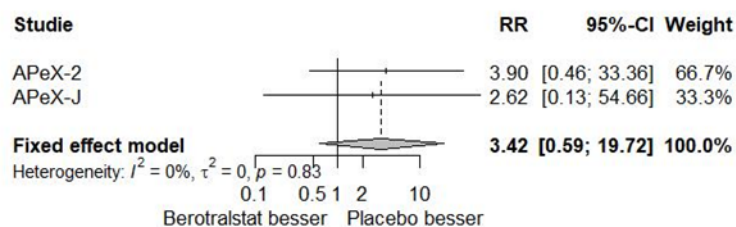
### Kopfschmerzen

Forest Plot Kopfschmerzen (PT) (RR)



### Rückenschmerzen

Forest Plot Rückenschmerzen (PT) (RR)



**Diarrhoe**

Forest Plot Diarrhoe (PT) (RR)

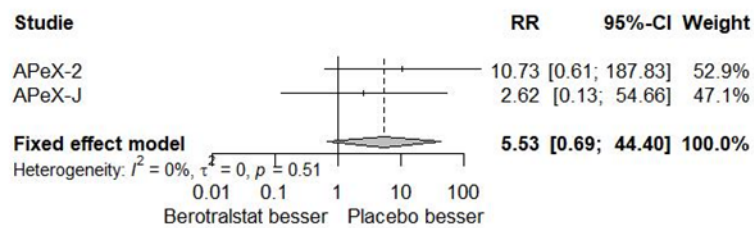


Abbildung 4-39: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE (nach PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

Der Heterogenitätstest liegt jeweils bei einem p-Wert über 0,05. Es liegen somit kein Hinweise auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt jeweils mit einem Wert von 0 % bis 14 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Es zeigte sich wie auch in den Einzelstudien kein statistisch signifikanter Unterschied bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat und Placebo für jegliche UE nach PT sowie die in beiden Studien auftretenden einzelnen PT.

Forest Plot Anzahl Patienten mit mindestens 1 UE von besonderem Interesse (Ausschlag) (RR)

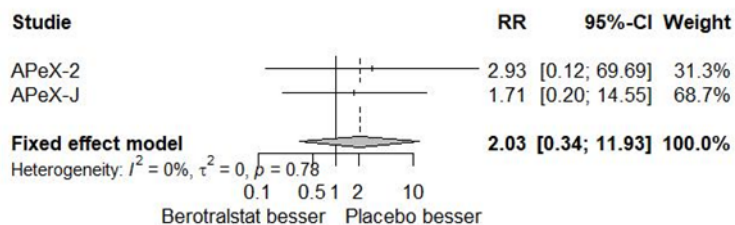


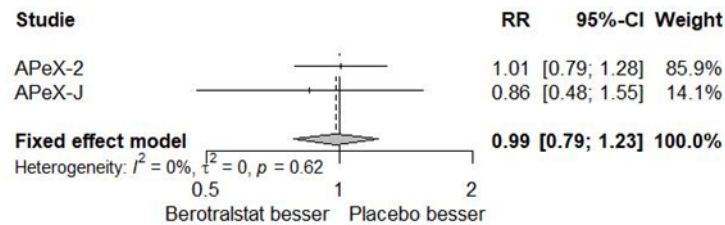
Abbildung 4-40: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE von besonderem Interesse (Ausschlag)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Es zeigte sich wie auch in den Einzelstudien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat und Placebo für das Auftreten von Ausschlag als UE von besonderem Interesse.

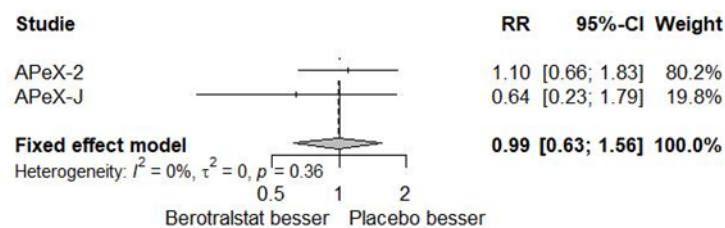
### Jegliches Grad 1 UE

Forest Plot Anzahl Patienten mit mindestens 1 Grad 1 UE (RR)



### Jegliches Grad 2 UE

Forest Plot Anzahl Patienten mit mindestens 1 Grad 2 UE (RR)



### Jegliches Grad 3/4 UE

Forest Plot Anzahl Patienten mit mindestens 1 Grad 3\_4 UE (RR)

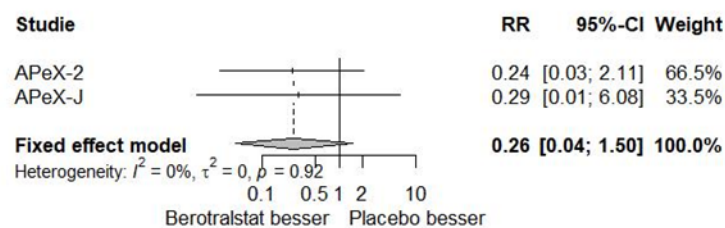


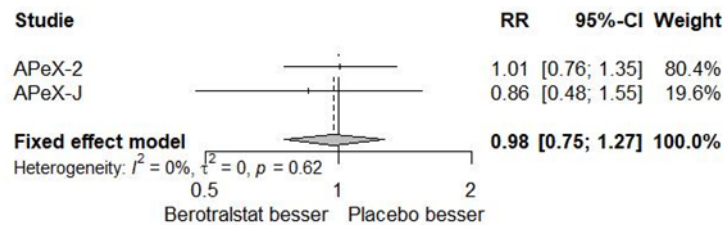
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE (gemäß Schweregrad)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

Der Heterogenitätstest liegt jeweils bei einem p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt ebenfalls jeweils mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Es zeigte sich wie auch in den Einzelstudien kein statistisch signifikanter Unterschied bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat und Placebo für jegliche UE nach Schweregrad.

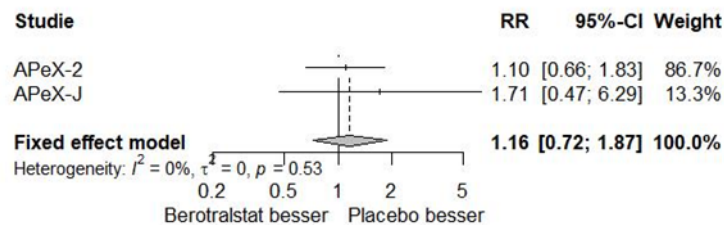
**Jegliche Grad 1 UE nach SOC**

Forest Plot Jegliche Grad 1 UE nach SOC (RR)



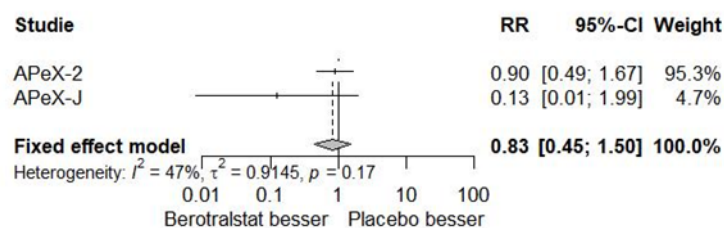
**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Grad 1)**

Forest Plot Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Grad 1 UE nach SOC) (RR)



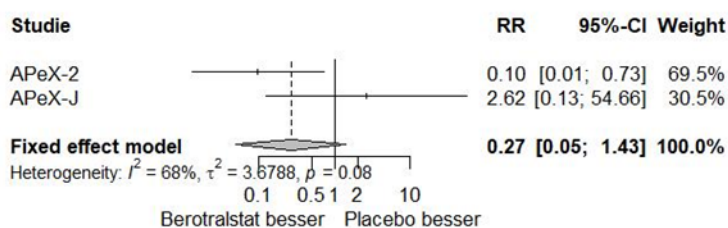
**Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 1)**

Forest Plot Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 1 UE nach SOC) (RR)



**Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Grad 1)**

Forest Plot Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Grad 1 UE nach SOC) (RR)



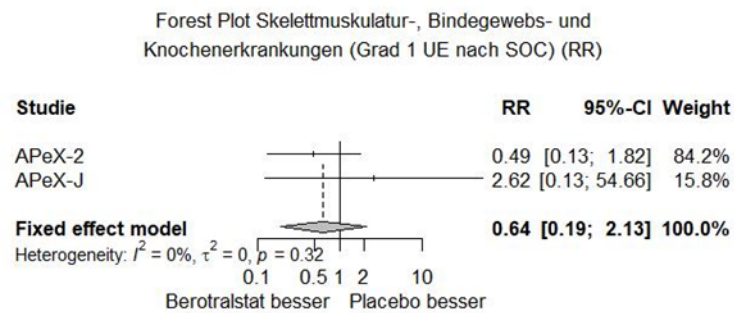
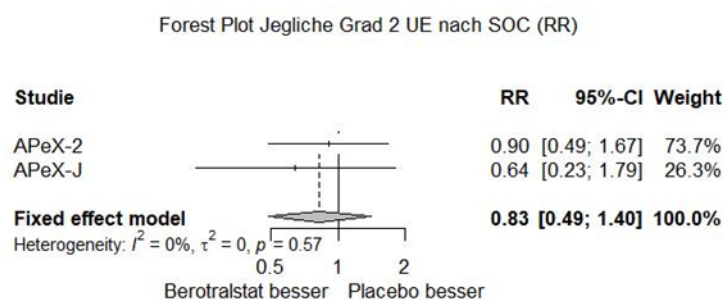
**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Grad 1)**

Abbildung 4-42: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 1 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

Der Heterogenitätstest liegt jeweils bei einem p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ unterstützt die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität für diese SOC als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gibt die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson einen Wert 47 % an, die Heterogenität wird hiernach mit mittelmäßig eingestuft. Für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ liegt die  $I^2$ -Statistik bei einem Wert von 68 %, somit wird die Heterogenität für diesen Endpunkt als substantiell eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist bis auf die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, bei der eine Zusammenfassung mit entsprechender Vorsicht interpretiert werden muss, als sinnvoll zu erachten und die Daten sind in diesen Fällen als homogen zu betrachten.

Insgesamt zeigte sich wie auch in den Einzelstudien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat und Placebo für jegliche Grad 1 UE nach SOC sowie für die in beiden Studien auftretenden SOC mit Grad 1 UE.

**Jegliche Grad 2 UE nach SOC**

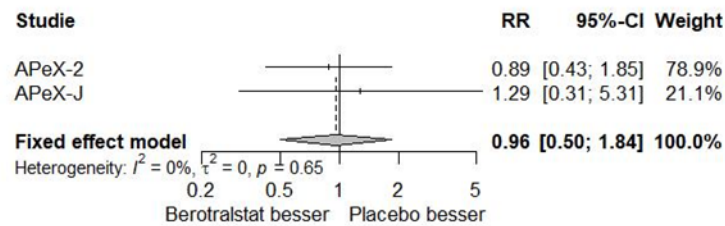
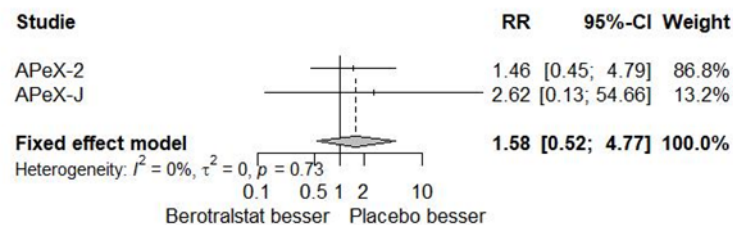
**Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 2)**Forest Plot Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 2  
UE nach SOC) (RR)**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Grad 2)**Forest Plot Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Grad 2  
UE nach SOC) (RR)

Abbildung 4-43: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 2 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

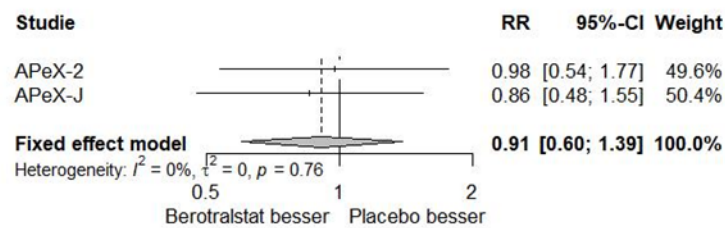
Der Heterogenitätstest liegt jeweils bei einem p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt jeweils mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität für alle Endpunkte als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Insgesamt zeigte sich wie auch in den Einzelstudien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat und Placebo für jegliche Grad 2 UE nach SOC sowie für die in beiden Studien auftretenden SOC mit Grad 2 UE.

Da in der Studie APeX-2 keine UE vom Grad 3/4 mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % in einem der Studienarme auftraten, wird auf eine Meta-Analyse hierfür verzichtet.

**Jegliche Grad 1 UE nach PT**

Forest Plot Jegliche Grad 1 UE nach PT (RR)

**Nasopharyngitis (Grad 1)**

Forest Plot Nasopharyngitis (Grad 1 UE nach PT) (RR)

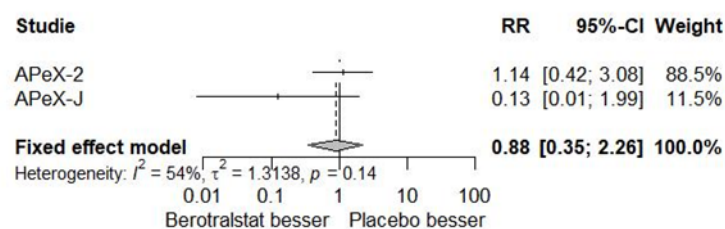


Abbildung 4-44: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 1 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

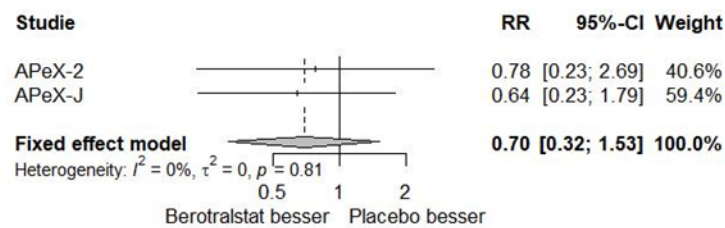
Der Heterogenitätstest liegt in beiden Fällen bei einem p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson liefert einen Wert von 0 % für jegliche Grad 1 UE nach SOC und bei 54 % für den PT Nasopharyngitis. Die Heterogenität wird als wahrscheinlich unbedeutend bis mittelmäßig eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als weitestgehend homogen zu betrachten.

Insgesamt zeigte sich wie auch in den Einzelstudien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat und Placebo für jegliche Grad 1 UE nach PT sowie für die in beiden Studien auftretenden PT vom Grad 1.



**Jegliche Grad 2 UE nach PT**

Forest Plot Jegliche Grad 2 UE nach PT (RR)

**Nasopharyngitis (Grad 2)**

Forest Plot Nasopharyngitis (Grad 2 UE nach PT) (RR)

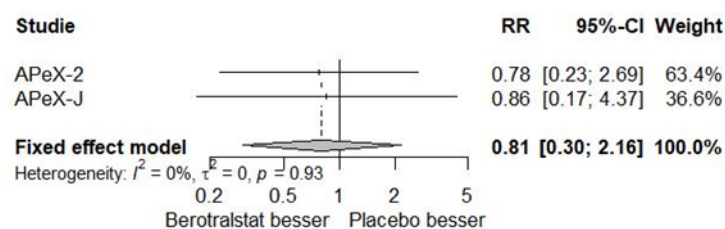


Abbildung 4-45: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 2 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

Der Heterogenitätstest liegt in beiden Fällen bei einem p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % jeweils den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität für beide Endpunkte als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Insgesamt zeigte sich wie auch in den Einzelstudien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat und Placebo für jegliche Grad 2 UE nach PT sowie für die in beiden Studien auftretenden PT vom Grad 2.

Da in der Studie APeX-2 keine UE vom Grad 3/4 mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % in einem der Studienarme auftraten, wird auf eine Meta-Analyse hierfür verzichtet.

In der Studie APeX-J traten keine SUE auf. Auf eine meta-analytische Zusammenfassung wird verzichtet.

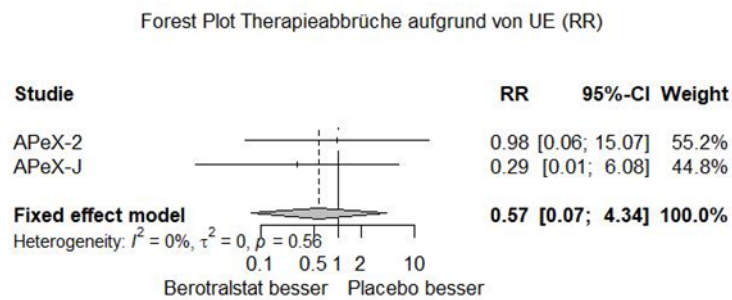


Abbildung 4-46: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

Der Heterogenitätstest liefert einen p-Wert über 0,05. Es liegt somit kein Hinweis auf Heterogenität vor. Die  $I^2$ -Statistik nach Higgins/Thompson unterstützt mit einem Wert von 0 % den Heterogenitätstest, hiernach wird die Heterogenität als wahrscheinlich unbedeutend eingestuft. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien ist dementsprechend sinnvoll und die Daten sind als homogen zu betrachten.

Es zeigte sich wie auch in den Einzelstudien bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat und Placebo. Insgesamt waren in beiden Studien nur wenige Therapieabbrüche zu beobachten (2 in APeX-2 und 1 in APeX-J). Hiervon entfiel nur ein Therapieabbruch auf einen mit Berotralstat behandelten Patienten.

Zusammenfassend bestätigt die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien das bereits in den jeweiligen Einzelstudien beobachtete Sicherheitsprofil.

Die Studien APeX-2 und APeX-J weisen keine maßgeblichen Einflussfaktoren auf, die einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext entgegen sprechen würden.

#### 4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1 <sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

---

<sup>16</sup> unbesetzt

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

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

Tabelle 4-96: Übersicht zu Subgruppenanalyse

<b>APeX-2</b>	<b>Referenz</b>
Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	Tabelle 4-97
Ergebnis der Interaktionsterms der Subgruppenanalyse je Endpunkt	Tabelle 4-98
<b>Subgruppenanalysen mit mindestens einem statistisch signifikanten Interaktions p-Wert in einer Subgruppe</b>	
Raten von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken	Tabelle 4-99
Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage	Tabelle 4-100
Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung	Tabelle 4-101
Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke	Tabelle 4-102
Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte)	Tabelle 4-103
Veränderung zu Baseline im TSQM (Gesamtscore)	Tabelle 4-104
Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Wirksamkeit)	Tabelle 4-105
Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit)	Tabelle 4-106
AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); MCID: minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication	

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

Tabelle 4-97 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

<b>Endpunkt Studie</b>	<b>Region (Nord-amerika; Europa [andere])</b>	<b>Geschlecht (männlich; weiblich)</b>	<b>Abstammung (kaukasisch; andere)</b>	<b>Attackenrate zu Baseline (≥ 2 Attacken /Monat; &lt; 2 Attacken/ Monat)</b>	<b>Altersgruppe (&lt; 18; 18 – 65; &gt; 65 Jahre)</b>	<b>Gewichtskategorie (&lt; 78,96; ≥ 78,96 kg)</b>	<b>BMI (&lt; 18,5; 18,5 – 24,9; 25,0 – 29,9; &gt; 30 kg/m²)</b>	<b>Vorherige Verwendung von Androgenen (ja; nein)</b>	<b>Langzeitprophylaxe vor Randomisierung (ja; nein)</b>
<b>Gesamtüberleben</b>									
APeX-2	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)</b>									
APeX-2	●	●	●	●	●	○	○	○	○
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %; ITT Population)</b>									
APeX-2	●	●	●	●	●	○	○	○	○
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 %; ITT Population)</b>									
APeX-2	●	●	●	●	●	○	○	○	○
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 %; ITT Population)</b>									
APeX-2	●	●	●	●	●	○	○	○	○
<b>Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)</b>									
APeX-2	●	●	●	●	●	○	○	○	○
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (abdominale Attacken; ITT Population)</b>									
APeX-2	●	●	●	●	●	○	○	○	○
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (periphere Attacken; ITT Population)</b>									
APeX-2	●	●	●	●	●	○	○	○	○
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (gemischte Attacken; ITT Population)</b>									
APeX-2	●	●	●	●	●	○	○	○	○
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (laryngeale Attacken; ITT Population)</b>									
APeX-2	●	●	●	●	●	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Region (Nordamerika; Europa [andere])	Geschlecht (männlich; weiblich)	Abstammung (kaukasisch; andere)	Attackenrate zu Baseline (≥ 2 Attacken /Monat; < 2 Attacken/ Monat)	Altersgruppe (< 18; 18 – 65; > 65 Jahre)	Gewichtskategorie (< 78,96; ≥ 78,96 kg)	BMI (< 18,5; 18,5 – 24,9; 25,0 – 29,9; > 30 kg/m <sup>2</sup> )	Vorherige Verwendung von Androgenen (ja; nein)	Langzeitprophylaxe vor Randomisierung (ja; nein)
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung (ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke (ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>EQ-5D VAS (ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>AE-QoL (Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen: Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; ITT Population)</b>									
APeX-2	○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>AE-QoL (Gesamtscore; ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>AE-QoL (Score der Domäne Funktionsfähigkeit; ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Region (Nordamerika; Europa [andere])	Geschlecht (männlich; weiblich)	Abstammung (kaukasisch; andere)	Attackenrate zu Baseline (≥ 2 Attacken /Monat; < 2 Attacken/ Monat)	Altersgruppe (< 18; 18 – 65; > 65 Jahre)	Gewichtskategorie (< 78,96; ≥ 78,96 kg)	BMI (< 18,5; 18,5 – 24,9; 25,0 – 29,9; > 30 kg/m <sup>2</sup> )	Vorherige Verwendung von Androgenen (ja; nein)	Langzeitprophylaxe vor Randomisierung (ja; nein)
<b>AE-QoL (Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>AE-QoL (Score der Domäne Angst/Schamgefühl; ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>AE-QoL (Score der Domäne Ernährung; ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>TSQM (Score für die Gesamtzufriedenheit; ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>TSQM (Score der Domäne Wirksamkeit; ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>TSQM (Score der Domäne Nebenwirkungen; ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>TSQM (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit; ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>WPAI (Frage 6; ITT Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>UE (gesamt; Safety Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>UE (gesamt gemäß Schweregrad, Grad 3/4; Safety Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○

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

Endpunkt Studie	Region (Nordamerika; Europa [andere])	Geschlecht (männlich; weiblich)	Abstammung (kaukasisch; andere)	Attackenrate zu Baseline (≥ 2 Attacken /Monat; < 2 Attacken/ Monat)	Altersgruppe (< 18; 18 – 65; > 65 Jahre)	Gewichtskategorie (< 78,96; ≥ 78,96 kg)	BMI (< 18,5; 18,5 – 24,9; 25,0 – 29,9; > 30 kg/m <sup>2</sup> )	Vorherige Verwendung von Androgenen (ja; nein)	Langzeitprophylaxe vor Randomisierung (ja; nein)
<b>AESI (Ausschlag, Grad 1; Safety Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>SUE (gesamt; Safety Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<b>Therapieabbruch aufgrund UE (Safety Population)</b>									
APeX-2	•	•	•	•	•	○	○	○	○
<p>•: <i>A priori</i> geplante Subgruppenanalyse. ○: <i>Post-hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (adverse event of special interest); BMI: Body Mass Index; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; MCID: minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); n. d.: nicht durchgeführt; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>									

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da in keinem der Behandlungsarme entsprechende Ereignisse aufgetreten sind. Für die Subgruppenanalyse der Abstammung und des BMI umfasste eine der Subgruppen nicht mindestens 10 Patienten, für die Subgruppenanalyse der Altersgruppe umfassten zwei der drei Subgruppen nicht mindestens 10 Patienten, es erfolgte daher in diesen Fällen keine Subgruppenanalyse. Es wurden keine Subgruppenanalysen für AESI, UE (Grad 3/4) SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und statistisch signifikante Grad 1 UE der SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ durchgeführt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.



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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-98 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-98: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für APeX-2 und die potenziellen Effektmodifikatoren

Endpunkt Studie	Region (Nordamerika; Europa [andere])	Geschlecht (männlich; weiblich)	Attackenrate zu Baseline ( $\geq 2$ Attacken/ Monat; $< 2$ Attacken/ Monat)	Gewichtskategorie ( $< 78,96$ ; $\geq 78,96$ kg)	Vorherige Verwendung von Androgenen (ja; nein)	Langzeitprophylaxe vor Randomisierung (ja; nein)
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)</b>						
APeX-2	0,849	0,052	0,204	0,497	0,494	0,632
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,638	0,365	0,888	0,789	0,503	0,840
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 %; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,843	NE	0,706	0,625	0,635	0,939
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 %; ITT Population)</b>						
APeX-2	NE	NE	0,477	0,985	0,573	0,626
<b>Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)</b>						
APeX-2	0,368	<b>0,020</b>	0,245	0,512	0,483	0,890
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (abdominale Attacken; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,759	0,110	0,316	0,894	0,607	0,387
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (periphere Attacken; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,378	0,764	0,808	0,260	0,735	0,710
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (gemischte Attacken; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,085	0,117	0,151	<b>0,031</b>	0,137	0,268
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (laryngeale Attacken; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,922	<b>0,028</b>	NE	0,717	0,344	0,298

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

Endpunkt Studie	Region (Nordamerika; Europa [andere])	Geschlecht (männlich; weiblich)	Attackenrate zu Baseline ( $\geq 2$ Attacken/ Monat; $< 2$ Attacken/ Monat)	Gewichtskategorie ( $< 78,96$ ; $\geq 78,96$ kg)	Vorherige Verwendung von Androgenen (ja; nein)	Langzeitprophylaxe vor Randomisierung (ja; nein)
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (ITT Population)</b>						
APeX-2	0,404	0,171	0,172	0,524	0,931	0,275
<b>Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)</b>						
APeX-2	0,379	0,100	0,316	0,530	0,995	0,284
<b>Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung (ITT Population)</b>						
APeX-2	0,106	<b>0,042</b>	0,503	0,419	0,308	0,133
<b>Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population)</b>						
APeX-2	NE	NE	NE	NE	NE	NE
<b>Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke (ITT Population)</b>						
APeX-2	0,694	<b>0,012</b>	0,634	0,819	0,825	0,691
<b>Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (ITT Population)</b>						
APeX-2	0,302	0,210	0,759	0,946	0,526	0,919
<b>EQ-5D VAS (ITT Population)</b>						
APeX-2	0,476	0,415	0,528	0,984	0,922	0,917
<b>AE-QoL (Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen: Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,957	<b>0,004</b>	0,074	<b>0,021</b>	0,603	0,808
<b>AE-QoL (Gesamtscore; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,885	0,616	0,993	0,236	0,486	0,676
<b>AE-QoL (Score der Domäne Funktionsfähigkeit; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,815	0,065	0,963	0,183	0,629	0,751

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

Endpunkt Studie	Region (Nordamerika; Europa [andere])	Geschlecht (männlich; weiblich)	Angriffsrate zu Baseline ( $\geq 2$ Angriffe/Monat; $< 2$ Angriffe/Monat)	Gewichtskategorie ( $< 78,96$ ; $\geq 78,96$ kg)	Vorherige Verwendung von Androgenen (ja; nein)	Langzeitprophylaxe vor Randomisierung (ja; nein)
<b>AE-QoL (Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,740	0,355	0,547	0,522	0,574	0,874
<b>AE-QoL (Score der Domäne Angst/Schamgefühl; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,842	0,778	0,698	0,378	0,500	0,460
<b>AE-QoL (Score der Domäne Ernährung; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,943	0,891	0,803	0,210	0,123	0,873
<b>TSQM (Gesamtscore; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,729	<b>0,021</b>	0,705	0,472	0,319	0,572
<b>TSQM (Score der Domäne Wirksamkeit; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,653	0,291	0,964	<b>0,035</b>	0,087	0,978
<b>TSQM (Score der Domäne Nebenwirkungen; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,490	0,352	0,949	0,647	0,285	0,112
<b>TSQM (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,063	<b>0,012</b>	0,421	0,111	0,306	0,201
<b>WPAI (Frage 6; ITT Population)</b>						
APeX-2	0,329	0,886	0,330	0,064	0,071	0,914
<b>UE (gesamt; Safety Population)</b>						
APeX-2	0,551	0,374	0,327	0,267	0,331	0,077

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

<b>Endpunkt Studie</b>	<b>Region (Nordamerika; Europa [andere])</b>	<b>Geschlecht (männlich; weiblich)</b>	<b>Attackenrate zu Baseline (≥ 2 Attacken/ Monat; &lt; 2 Attacken/ Monat)</b>	<b>Gewichtskategorie (&lt; 78,96; ≥ 78,96 kg)</b>	<b>Vorherige Verwendung von Androgenen (ja; nein)</b>	<b>Langzeitprophylaxe vor Randomisierung (ja; nein)</b>
<p>Die Subgruppenanalyse für Endpunkte basierend auf der HAE-Attackenrate nutzen eine negative binomiale Regression. Für das allgemeine Modell wurde die Anzahl der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken als abhängige Variable verwendet, die Behandlung wurde als fester Effekt definiert, die Prüfarzt-bestätigte HAE-Attackenrate zu Baseline wurde als Kovariate bestimmt. Der Logarithmus der Dauer der Behandlung wurde als Offset-Variable verwendet, das Subgruppenmerkmal als fester Effekt und eine Interaktionsvariable aus Subgruppenmerkmal und Behandlung.</p> <p>Die Subgruppenanalyse basierend auf der Ansprechrate nutzt eine logistische Regression mit Responderstatus als abhängiger Variable und Behandlung, Subgruppenlevel und der Interaktion aus Behandlung und Subgruppenlevel als unabhängige Variable.</p> <p>Die Subgruppenanalyse der Anzahl und des Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen basierte auf einer logistischen Regression. Als abhängige Variable wurde das Fehlen einer bestätigten HAE-Attacke definiert. Als unabhängige Variablen wurden die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und die Interaktion aus der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal in das Regressionsmodell aufgenommen.</p> <p>Die Subgruppenanalyse der Angioödemsymptome basierte auf einem ANCOVA Modell mit Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken zu Baseline, der Behandlung als festem Effekt, dem Subgruppenmerkmal als festem Effekt und einer Interaktionsvariable aus Subgruppenmerkmal und Behandlung.</p> <p>Die Subgruppenanalyse der Ereigniszeitanalysen, das Hazard Ratio und dazugehörige Berechnungen wurden mittels Cox-Regression mit Behandlung als festem Effekt, dem Subgruppenmerkmal als festem Effekt und einer Interaktionsvariable aus Subgruppenmerkmal und Behandlung berechnet.</p> <p>Die Subgruppenanalyse der Veränderung zu Baseline erfolgte mittels MMRM. Für das allgemeine Modell mit HAE-Attackenrate zu Baseline wurden der Score zu Baseline, die Behandlungsgruppe, das Subgruppenmerkmal, die Visite und eine Interaktionsvariable aus Visite und Behandlungsgruppe als feste Effekte gesetzt. Der Patient ging als zufälliger Effekt in das Modell ein. Zusätzlich gingen als feste Effekte Variablen aus Behandlung und Subgruppenmerkmal, Subgruppenmerkmal und Behandlung sowie Behandlung, Visite und Subgruppenmerkmal ein.</p> <p>Die Subgruppenanalyse für die Sicherheitsendpunkte basierte auf einer logistischen Regression. Als abhängige Variable wurde das Vorliegen eines UE definiert. Als unabhängige Variablen wurden die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und die Interaktion aus Behandlung und dem Subgruppenmerkmal in das Regressionsmodell aufgenommen.</p> <p>AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ANCOVA: Analysis of covariance; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; MCID: minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinically Important Difference); MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; NE: nicht abschätzbar (not estimable); TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>						

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

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

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

Die Studie APeX-J umfasst 7 Patienten im Behandlungsarm Berotralstat 150 mg und 6 Patienten im Behandlungsarm Placebo. Demnach umfasst keine der Subgruppen mindestens 10 Patienten, es erfolgte daher keine Subgruppenanalyse für die Studie APeX-J. Es wurde dementsprechend keine Subgruppenanalyse für die Meta-Analyse der Studien APeX-2 und APeX-J durchgeführt.

Es lagen für die Subgruppenanalysen „Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken“, „Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage“, „Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung“, „Veränderung zu Baseline im TSQM (Gesamtscore)“, „Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke“, „Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Wirksamkeit)“ und „Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit)“ ein statistisch signifikanter Interaktions p-Wert vor. Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen werden in Folge dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen bei nicht statistisch signifikantem Interaktions p-Wert finden sich als unveränderte Ausgabe der Statistik-Software im Anhang 4-G.

Tabelle 4-99: Subgruppenanalyse – Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population)

APeX-2	Berotalstat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppe: Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>			
N	<b>17</b>	<b>13</b>	0,32 [0,16; 0,62] <b>&lt; 0,001</b>
n (%)	17 (100)	13 (100)	
MW (SD)	0,560 (0,5753)	1,353 (1,1659)	
Median	0,331	0,771	
Min; Max	0,00; 1,56	0,30; 3,76	
Geschätzte Rate	0,43	1,37	
<b>Weiblich</b>			
N	<b>23</b>	<b>27</b>	0,86 [0,52; 1,41] 0,539
n (%)	23 (100)	26 (96,3) <sup>1</sup>	
MW (SD)	1,017 (0,8672)	1,181 (1,2316)	
Median	0,828	0,911	
Min; Max	0,00; 3,15	0,00; 4,47	
Geschätzte Rate	0,90	1,05	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation)			

Es zeigte sich für die Subgruppe „Geschlecht“ in der Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken für Männer eine statistisch signifikant geringere Rate pro Monat bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotalstat im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio: 0,32; 95 %-KI: [0,16; 0,62];  $p < 0,001$ ). Bei Frauen lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (Tabelle 4-99).

Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse – Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (Attacken/Monat; ITT Population)

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppe: Gewichtskategorie</b>			
<b>Gemischte Attacken – &lt; 78,96 kg</b>			
N	<b>16</b>	<b>22</b>	1,53 [0,75; 3,11] 0,245
n (%)	16 (100)	22 (100)	
MW (SD)	0,999 (1,1181)	0,543 (0,6143)	
Median	0,497	0,331	
Min; Max	0,00; 3,64	0,00; 2,82	
Geschätzte Rate	0,87	0,57	
<b>Gemischte Attacken – ≥ 78,96 kg</b>			
N	<b>24</b>	<b>17</b>	0,53 [0,27; 1,02] 0,058
n (%)	24 (100)	17 (100)	
MW (SD)	0,622 (0,8694)	1,014 (1,2059)	
Median	0,250	0,497	
Min; Max	0,00; 3,81	0,00; 4,47	
Geschätzte Rate	0,48	0,90	
<b>Subgruppe: Geschlecht</b>			
<b>Laryngeale Attacken – Männlich</b>			
N	<b>17</b>	<b>13</b>	0,11 [0,02; 0,51] <b>0,005</b>
n (%)	17 (100)	13 (100)	
MW (SD)	0,049 (0,1632)	0,293 (0,4010)	
Median	0,000	0,000	
Min; Max	0,00; 0,66	0,00; 0,99	
Geschätzte Rate	0,03	0,31	
<b>Laryngeale Attacken – Weiblich</b>			
N	<b>23</b>	<b>27</b>	0,88 [0,30; 2,61] 0,819
n (%)	23 (100)	26 (96,3) <sup>1</sup>	
MW (SD)	0,108 (0,1702)	0,123 (0,2112)	
Median	0,000	0,000	
Min; Max	0,00; 0,50	0,00; 0,70	
Geschätzte Rate	0,09	0,10	

APeX-2	Berotalstat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation)			

Es zeigte sich für die Subgruppe „Gewichtskategorie“ in der Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage für keines der beiden Subgruppenmerkmale ein statistisch signifikanter Unterschied in der Rate der gemischten HAE-Attacken. Für die Subgruppe „Geschlecht“ zeigte sich bei Männern in der Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage eine statistisch signifikant geringere Rate (Rate Ratio: 0,11; 95 %-KI: [0,02; 0,51]; p = 0,005) an laryngealen HAE-Attacken bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotalstat im Vergleich zu Placebo. Bei Frauen lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (Tabelle 4-100).

Tabelle 4-101: Subgruppenanalyse – Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung (ITT Population)

APeX-2	Berotalstat 150 mg	Placebo	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppe: Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>			
<b>N</b>	<b>17</b>	<b>13</b>	0,330 [0,146; 0,748] <b>0,008</b>
n (%)	17 (100)	13 (100)	
25. Perzentil [95 %-KI]	6,0 [2,0; 18,0]	6,0 [2,0; 9,0]	
Median [95 %-KI]	25,0 [6,0; NE]	9,0 [5,0; 13,0]	
75. Perzentil [95 %-KI]	NA [25,0; NE]	13,0 [8,0; 25,0]	
<b>Weiblich</b>			
<b>N</b>	<b>23</b>	<b>27</b>	0,939 [0,518; 1,702] 0,836
n (%)	23 (100)	26 (96,3) <sup>1</sup>	
25. Perzentil [95 %-KI]	5,0 [1,0; 12,0]	6,0 [2,0; 11,0]	
Median [95 %-KI]	15,0 [5,0; 37,0]	13,5 [7,0; 19,0]	
75. Perzentil [95 %-KI]	58,0 [16,0; NE]	37,0 [15,0; 104,0]	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht abschätzbar (not estimable)			



Es zeigte sich für die Subgruppe „Geschlecht“ in der Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung für Männer ein statistisch signifikant geringeres Risiko (HR: 0,330; 95 %-KI: [0,146; 0,748];  $p = 0,008$ ) für die Notwendigkeit einer akuten Behandlung bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo. Bei Frauen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-101).

Tabelle 4-102: Subgruppenanalyse – Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke (Tage; ITT Population)

APeX-2	Berotralstat 150 mg	Placebo <sup>1</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppe: Geschlecht</b>			
<b>Männlich</b>			
<b>N</b>	<b>17</b>	<b>13</b>	
	Patienten unter Risiko (%); kumulative Events	Patienten unter Risiko (%); kumulative Events	
Baseline – Tag 28	17 (100); 11	13 (100); 13	
Tag 29 – 56	6 (35,3); 11	0 (0); 13	
Tag 57 – 84	6 (35,3); 14	0 (0); 13	
Tag 85 – 112	3 (17,6); 14	0 (0); 13	
Tag 113 – 140	3 (17,6); 15	0 (0); 13	
Tag 141 – 168	2 (11,8); 15	0 (0); 13	
Tag 169 – Ende des Teil 1	1 (5,9); 15	0 (0); 13	
<b>n (%)</b>	17 (100)	13 (100)	
25. Perzentil [95 %-KI]	6,0 [2,0; 9,0]	5,0 [2,0; 8,0]	0,323 [0,146; 0,717] <b>0,005</b>
Median [95 %-KI]	18,0 [6,0; 73,0]	8,0 [4,0; 12,0]	
75. Perzentil [95 %-KI]	73,0 [18,0; NE]	12,0 [6,0; 16,0]	
<b>Weiblich</b>			
<b>N</b>	<b>23</b>	<b>27</b>	
	Patienten unter Risiko (%); kumulative Events	Patienten unter Risiko (%); kumulative Events	
Baseline – Tag 28	23 (100); 16	26 (100) <sup>1</sup> ; 22	
Tag 29 – 56	6 (26,1); 19	4 (15,4) <sup>1</sup> ; 23	
Tag 57 – 84	3 (13,0); 21	3 (11,5) <sup>1</sup> ; 24	
Tag 85 – 112	1 (4,3); 22	2 (7,7) <sup>1</sup> ; 25	
Tag 113 – 140	0 (0); 22	1 (3,8) <sup>1</sup> ; 25	
Tag 141 – 168	0 (0); 22	1 (3,8) <sup>1</sup> ; 25	
Tag 169 – Ende des Teil 1	0 (0); 22	0 (0); 25	

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

APeX-2	Berotalstat 150 mg	Placebo <sup>1</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppe: Geschlecht</b>			
n (%)	<b>23 (100)</b>	<b>26 (96,3) <sup>1</sup></b>	1,142 [0,641; 2,032] 0,653
25. Perzentil [95 %-KI]	4,0 (1,0; 6,0)	5,0 (2,0; 10,0)	
Median [95 %-KI]	8,0 (4,0; 17,0)	12,5 (6,0; 18,0)	
75. Perzentil [95 %-KI]	29,0 (11,0; 58,0)	18,0 (13,0; 70,0)	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NE: nicht abschätzbar (not estimable)			

Es zeigte sich für die Subgruppe „Geschlecht“ in der Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung für Männer ein statistisch signifikant geringeres Risiko (HR: 0,323; 95 %-KI: [0,146; 0,717]; p = 0,005) einer bestätigten HAE-Attacke bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotalstat im Vergleich zu Placebo. Bei Frauen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 4-102).

Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse – Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; ITT Population)

APeX-2	Berotalstat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Subgruppe: Geschlecht</b>					
<b>Männlich</b>					
N	<b>17</b>	<b>13</b>			
<b>Woche 4</b>					
n/N (%)	10/16 (62,5)	4/13 (30,8)	3,750 [0,794; 17,720] 0,095	-0,317 [-0,663; 0,028] 0,072	2,031 [0,826; 4,993] 0,123
<b>Woche 8</b>					
n/N (%)	10/16 (62,5)	4/13 (30,8)	3,750 [0,794; 17,720] 0,095	-0,317 [-0,663; 0,028] 0,072	2,031 [0,826; 4,993] 0,123
<b>Woche 12</b>					
n/N (%)	13/16 (81,3)	6/13 (46,2)	5,056 [0,959; 26,664] 0,056	-0,351 [-0,683; -0,019] 0,038	1,760 [0,935; 3,314] 0,080

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

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Woche 18</b>					
n/N (%)	13/16 (81,3)	5/11 (45,5)	5,200 [0,924; 29,260] 0,061	-0,358 [-0,709; -0,007] 0,046	1,788 [0,898; 3,560] 0,098
<b>Woche 24</b>					
n/N (%)	15/16 (93,8)	5/11 (45,5)	-0,483 [-0,800; - 0,166] 0,003	18,000 [1,723; 188,082] 0,016	2,063 [1,066; 3,989] <b>0,031</b>
<b>Weiblich</b>					
N	<b>23</b>	<b>27</b>			
<b>Woche 4</b>					
n/N (%)	15/22 (68,2)	14/26 (53,8) <sup>1</sup>	1,837 [0,563; 5,995] 0,314	-0,143 [-0,416; 0,130] 0,304	1,266 [0,802; 1,998] 0,311
<b>Woche 8</b>					
n/N (%)	13/22 (59,1)	18/25 (72,0) <sup>1</sup>	0,562 [0,166; 1,900] 0,354	0,129 [-0,141; 0,400] 0,350	0,821 [0,537; 1,255] 0,362
<b>Woche 12</b>					
n/N (%)	11/22 (50,0)	16/25 (64,0) <sup>1</sup>	0,563 [0,175; 1,810] 0,335	0,140 [-0,141; 0,421] 0,329	0,781 [0,469; 1,302] 0,344
<b>Woche 18</b>					
n/N (%)	13/22 (59,1)	15/25 (60,0) <sup>1</sup>	0,963 [0,300; 3,094] 0,949	0,009 [-0,272; 0,290] 0,949	0,985 [0,614; 1,580] 0,950
<b>Woche 24</b>					
n/N (%)	9/22 (40,9)	16/25 (64,0) <sup>1</sup>	0,389 [0,120; 1,266] 0,117	0,231 [-0,048; 0,509] 0,104	0,639 [0,357; 1,144] 0,132
<b>Subgruppe: Gewichtskategorie</b>					
<b>&lt; 78,96 kg</b>					
N	<b>16</b>	<b>22</b>			
<b>Woche 4</b>					
n/N (%)	10/15 (66,7)	10/22 (45,5)	2,400 [0,614; 9,375] 0,208	-0,212 [-0,529; 0,104] 0,189	1,467 [0,820; 2,622] 0,196

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

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Woche 8</b>					
n/N (%)	9/15 (60,0)	13/21 (61,9)	0,019 [-0,304; 0,342] 0,908	0,923 [0,238; 3,587] 0,908	0,969 [0,569; 1,650] 0,908
<b>Woche 12</b>					
n/N (%)	8/15 (53,3)	12/21 (57,1)	0,857 [0,226; 3,249] 0,821	0,038 [-0,291; 0,368] 0,821	0,933 [0,512; 1,702] 0,822
<b>Woche 18</b>					
n/N (%)	9/15 (60,0)	13/20 (65,0)	0,808 [0,203; 3,219] 0,762	0,050 [-0,274; 0,374] 0,763	0,923 [0,547; 1,558] 0,764
<b>Woche 24</b>					
n/N (%)	6/15 (40,0)	13/20 (65,0)	0,359 [0,090; 1,430] 0,146	0,250 [-0,074; 0,574] 0,131	0,615 [0,306; 1,237] 0,173
<b>≥ 78,96 kg</b>					
<b>N</b>	<b>24</b>	<b>17</b>			
<b>Woche 4</b>					
n/N (%)	15/23 (65,2)	8/17 (47,1)	2,109 [0,585; 7,601] 0,254	-0,182 [-0,488; 0,125] 0,246	1,386 [0,771; 2,490] 0,275
<b>Woche 8</b>					
n/N (%)	14/23 (60,9)	9/17 (52,9)	1,383 [0,389; 4,915] 0,616	-0,079 [-0,389; 0,231] 0,616	1,150 [0,660; 2,003] 0,622
<b>Woche 12</b>					
n/N (%)	16/23 (69,6)	10/17 (58,8)	1,600 [0,431; 5,943] 0,483	-0,107 [-0,408; 0,193] 0,483	1,183 [0,731; 1,913] 0,494
<b>Woche 18</b>					
n/N (%)	17/23 (73,9)	7/16 (43,8)	3,643 [0,938; 14,153] 0,062	-0,302 [-0,604; 0,001] 0,050	1,689 [0,921; 3,098] 0,090
<b>Woche 24</b>					
n/N (%)	18/23 (78,3)	8/16 (50,0)	3,600 [0,893; 14,505] 0,072	-0,283 [-0,580; 0,015] 0,063	1,565 [0,916; 2,673] 0,101

<b>APeX-2</b>	<b>Berotalstat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>	<b>OR [95 %-KI] p-Wert</b>	<b>ARR [95 %-KI] p-Wert</b>	<b>RR [95 %-KI] p-Wert</b>
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ARR: absolute Risikoreduktion; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Es zeigte sich für die Subgruppe „Geschlecht“ in der Anzahl und dem Anteil der Patienten, welche die MCID (einer Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte unter der prophylaktischen Therapie mit Berotalstat im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant höhere Chance für Männer die MCID zu erreichen (RR: 2,063; 95 %-KI: [1,066; 3,989]; p = 0,031). Bei Frauen bestand keine statistisch signifikant höhere Chance (Tabelle 4-103).

Es zeigte sich für die Subgruppe „Gewichtskategorie“ in der Anzahl und dem Anteil der Patienten, welche die MCID (einer Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte) unter der prophylaktischen Therapie mit Berotalstat im Vergleich zu Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen (Tabelle 4-103).

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

Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse – Veränderung zu Baseline im TSQM (Gesamtscore) (ITT Population)

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Subgruppe: Geschlecht</b>						
<b>Männlich</b>						
<b>Baseline</b>						
N	<b>17</b>	<b>13</b>				
n (%)	16 (94,1)	13 (100)				
MW (SD)	70,5 (17,08)	74,7 (15,87)				
Median	71,4	71,4				
Min; Max	43; 100	50; 100				
<b>Woche 4</b>						
n (%)	16 (94,1)	13 (100)	15 (88,2)	13 (100)	19,9 [-2,2; 42,0] 0,077	0,8 [0,0; 1,6]
MW (SD)	62,5 (28,99)	42,9 (35,36)	-6,7 (36,07)	-31,9 (26,82)		
Median	67,9	35,7	0,0	-28,6		
Min; Max	0; 100	0; 100	-100; 50	-79; 0		
LS Mean (SE)			-10,6 (7,56)	-30,4 (8,10)		
<b>Woche 8</b>						
n (%)	16 (94,1)	13 (100)	15 (88,2)	13 (100)	36,9 [13,1; 60,7] <b>0,003</b>	1,4 [0,6; 2,2]
MW (SD)	70,1 (29,30)	33,0 (33,44)	0,5 (34,41)	-41,8 (24,89)		
Median	67,9	21,4	0,0	-50,0		
Min; Max	0; 100	0; 100	-100; 50	-86; 0		
LS Mean (SE)			-3,4 (8,14)	-40,3 (8,72)		

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

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 12</b>						
n (%)	16 (94,1)	13 (100)	15 (88,2)	13 (100)	33,3 [7,9; 58,7] <b>0,011</b>	1,3 [0,5; 2,1]
MW (SD)	67,4 (26,21)	35,2 (38,52)	-1,0 (31,70)	-39,6 (29,10)		
Median	71,4	21,4	7,1	-50,0		
Min; Max	0; 100	0; 100	-100; 36	-79; 0		
LS Mean (SE)			-4,8 (8,67)	-38,1 (9,30)		
<b>Woche 18</b>						
n (%)	16 (94,1)	10 (76,9)	15 (88,2)	10 (76,9)	23,8 [0,0; 47,6] <b>0,050</b>	0,8 [-0,1; 1,6]
MW (SD)	66,5 (26,82)	50,0 (34,99)	-2,9 (34,66)	-26,4 (23,82)		
Median	64,3	46,4	7,1	-17,9		
Min; Max	0; 100	0; 100	-100; 50	-64; 0		
LS Mean (SE)			-6,7 (7,96)	-30,5 (8,88)		
<b>Woche 24</b>						
n (%)	16 (94,1)	10 (76,9)	15 (88,2)	10 (76,9)	31,5 [6,0; 57,0] <b>0,016</b>	1,0 [0,1; 1,8]
MW (SD)	68,8 (25,67)	45,0 (40,83)	-1,0 (32,61)	-31,4 (30,34)		
Median	71,4	46,4	7,1	-14,3		
Min; Max	7; 100	0; 100	-93; 50	-71; 0		
LS Mean (SE)			-4,8 (8,55)	-36,3 (9,52)		

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

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Weiblich</b>						
<b>Baseline</b>						
N	23	27				
n (%)	23 (100)	26 (96,3) <sup>1</sup>				
MW (SD)	73,6 (16,32)	71,2 (22,08)				
Median	78,6	71,4				
Min; Max	36; 100	21; 100				
<b>Woche 4</b>						
n (%)	22 (95,7)	26 (96,3) <sup>1</sup>	22 (95,7)	26 (96,3)	8,7 [-8,3; 25,7] 0,312	0,1 [-0,4; 0,7]
MW (SD)	65,6 (26,78)	59,9 (28,65)	-6,8 (28,61)	-11,3 (37,64)		
Median	78,6	60,7	-3,6	-17,9		
Min; Max	0; 100	0; 100	-86; 43	-100; 64		
LS Mean (SE)			-3,9 (6,30)	-12,6 (5,71)		
<b>Woche 8</b>						
n (%)	22 (95,7)	25 (92,6) <sup>1</sup>	22 (95,7)	25 (92,6)	4,6 [-13,7; 23,0] 0,616	0,0 [-0,6; 0,5]
MW (SD)	63,6 (28,31)	63,7 (32,14)	-8,8 (30,93)	-7,4 (42,28)		
Median	64,3	71,4	-3,6	-7,1		
Min; Max	0; 100	0; 100	-79; 43	-100; 79		
LS Mean (SE)			-5,8 (6,77)	-10,5 (6,18)		



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

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 12</b>						
n (%)	22 (95,7)	25 (92,6) <sup>1</sup>	22 (95,7)	25 (92,6)	14,7 [-4,8; 34,3] 0,138	0,2 [-0,4; 0,8]
MW (SD)	69,8 (28,65)	59,7 (36,24)	-2,6 (34,05)	-11,4 (47,96)		
Median	78,6	64,3	0,0	-7,1		
Min; Max	7; 100	0; 100	-79; 57	-100; 79		
LS Mean (SE)			0,3 (7,21)	-14,4 (6,62)		
<b>Woche 18</b>						
n (%)	21 (91,3)	24 (88,9) <sup>1</sup>	21 (91,3)	24 (88,9)	15,4 [-2,7; 33,5] 0,094	0,3 [-0,3; 0,9]
MW (SD)	69,7 (27,66)	56,3 (34,31)	-4,4 (32,06)	-15,8 (44,63)		
Median	78,6	57,1	0,0	-21,4		
Min; Max	0; 100	0; 100	-86; 64	-100; 64		
LS Mean (SE)			-1,4 (6,65)	-16,8 (6,10)		
<b>Woche 24</b>						
n (%)	22 (95,7)	25 (92,6) <sup>1</sup>	22 (95,7)	25 (92,6)	12,3 [-7,0; 31,6] 0,208	0,2 [-0,4; 0,7]
MW (SD)	62,3 (30,56)	54,6 (35,47)	-10,1 (29,22)	-16,6 (46,37)		
Median	67,9	57,1	-3,6	-21,4		
Min; Max	0; 100	0; 100	-86; 43	-100; 64		
LS Mean (SE)			-7,1 (7,11)	-19,4 (6,53)		
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication						

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

Die Rücklaufquote betrug für beide Subgruppenmerkmale mindestens 76,9 % zu jedem Zeitpunkt. Es zeigte sich für die Subgruppe „Geschlecht“ in der Veränderung zu Baseline beim TSQM (Gesamtscore) in jeder Woche nach Baseline eine größere Verbesserung für Männer bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat gegenüber Placebo. Zu Woche 8 (LS MD: 36,9; 95 %-KI: [13,1; 60,7];  $p = 0,003$ ), Woche 12 (LS MD: 33,3; 95 %-KI: [7,9; 58,7];  $p = 0,011$ ), Woche 18 (LS MD: 23,8; 95 %-KI: [0,0; 47,6];  $p = 0,050$ ) und Woche 24 (LS MD: 31,5; 95 %-KI: [6,0; 57,0];  $p = 0,016$ ) war der Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat statistisch signifikant. In Woche 8 (Hedges'  $g$ : 1,4; 95 %-KI: [0,6; 2,2]) und Woche 12 (Hedges'  $g$ : 1,3; 95 %-KI: [0,5; 2,1]) war dieser Unterschied zudem klinisch relevant. Bei Frauen wurde in jeder Woche nach Baseline ebenfalls eine größere Verbesserung beobachtet, die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-104).

Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse – Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Wirksamkeit) (ITT Population)

APeX-2	Berotralstat 150 mg	Placebo	Berotralstat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' $g$ [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Subgruppe: Gewichtskategorie</b>						
<b>&lt; 78,96 kg</b>						
<b>Baseline</b>						
N	<b>16</b>	<b>22</b>				
n (%)	16 (100)	22 (100)				
MW (SD)	76,0 (13,72)	64,6 (24,10)				
Median	77,8	72,2				
Min; Max	50; 100	0; 94				
<b>Woche 4</b>						
n (%)	15 (93,8)	22 (100)	15 (93,8)	22 (100)	32,2 [12,6; 51,8] <b>0,002</b>	0,7 [0,0; 1,3]
MW (SD)	76,3 (19,75)	44,7 (32,42)	1,9 (18,86)	-19,9 (39,23)		
Median	83,3	44,4	5,6	-25,0		
Min; Max	33; 100	0; 100	-33; 33	-83; 78		
LS Mean (SE)			7,9 (7,49)	-24,3 (6,20)		

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

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 8</b>						
n (%)	15 (93,8)	21 (95,5)	15 (93,8)	21 (95,5)	20,6 [-1,2; 42,4] 0,063	0,2 [-0,5; 0,9]
MW (SD)	66,7 (26,48)	48,7 (32,91)	-7,8 (25,18)	-15,1 (41,17)		
Median	72,2	61,1	-5,6	-16,7		
Min; Max	0; 100	0; 100	-61; 28	-78; 100		
LS Mean (SE)			-1,7 (8,31)	-22,3 (6,93)		
<b>Woche 12</b>						
n (%)	15 (93,8)	21 (95,5)	15 (93,8)	21 (95,5)	20,1 [-2,3; 42,6] 0,078	0,2 [-0,5; 0,8]
MW (SD)	70,4 (22,29)	52,6 (34,05)	-4,1 (24,44)	-11,1 (49,38)		
Median	72,2	55,6	0,0	-22,2		
Min; Max	11; 100	0; 100	-50; 33	-78; 100		
LS Mean (SE)			2,0 (8,55)	-18,1 (7,16)		
<b>Woche 18</b>						
n (%)	15 (93,8)	19 (86,4)	15 (93,8)	19 (86,4)	22,9 [0,5; 45,3] <b>0,045</b>	0,1 [-0,6; 0,8]
MW (SD)	71,9 (23,14)	56,1 (31,96)	-2,6 (23,28)	-6,7 (41,80)		
Median	83,3	55,6	0,0	-11,1		
Min; Max	11; 100	0; 100	-50; 50	-61; 100		
LS Mean (SE)			3,5 (8,47)	-19,4 (7,23)		

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

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 24</b>						
n (%)	15 (93,8)	19 (86,4)	15 (93,8)	19 (86,4)	25,3 [2,2; 48,4] <b>0,032</b>	0,2 [-0,5; 0,8]
MW (SD)	68,1 (24,98)	50,9 (31,50)	-6,3 (28,32)	-12,0 (41,42)		
Median	66,7	50,0	-5,6	-11,1		
Min; Max	0; 100	0; 100	-61; 50	-72; 100		
LS Mean (SE)			-0,2 (8,77)	-25,5 (7,42)		
<b>≥ 78,96 kg</b>						
<b>Baseline</b>						
N	<b>24</b>	<b>17</b>				
n (%)	23 (95,8)	17 (100)				
MW (SD)	62,8 (19,85)	74,5 (16,56)				
Median	66,7	72,2				
Min; Max	22; 100	44; 100				
<b>Woche 4</b>						
n (%)	23 (95,8)	17 (100)	22 (91,7)	17 (100)	-1,5 [-20,4; 17,5] 0,877	0,3 [-0,3; 0,9]
MW (SD)	56,3 (31,08)	57,8 (32,22)	-7,6 (28,87)	-16,7 (34,36)		
Median	61,1	55,6	-5,6	-16,7		
Min; Max	0; 100	0; 100	-89; 44	-100; 39		
LS Mean (SE)			-11,3 (6,18)	-9,8 (7,08)		

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

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 8</b>						
n (%)	23 (95,8)	17 (100)	22 (91,7)	17 (100)	14,0 [-7,0; 34,9] 0,187	0,7 [0,1; 1,4]
MW (SD)	61,8 (29,36)	48,7 (36,56)	-1,3 (29,84)	-25,8 (39,72)		
Median	66,7	50,0	-2,8	-22,2		
Min; Max	0; 100	0; 100	-89; 39	-100; 44		
LS Mean (SE)			-5,0 (6,86)	-19,0 (7,85)		
<b>Woche 12</b>						
n (%)	23 (95,8)	17 (100)	62,3	17 (100)	10,6 [-11,0; 32,1] 0,331	0,6 [-0,1; 1,2]
MW (SD)	62,3 (28,62)	52,6 (40,69)	-0,8 (29,01)	-21,9 (42,69)		
Median	66,7	50,0	0,0	-22,2		
Min; Max	0; 100	0; 100	-89; 56	-100; 56		
LS Mean (SE)			-4,5 (7,05)	-15,0 (8,07)		
<b>Woche 18</b>						
n (%)	22 (91,7)	16 (94,1)	21 (87,5)	16 (94,1)	10,8 [-10,7; 32,3] 0,319	0,6 [-0,1; 1,2]
MW (SD)	64,9 (29,57)	55,6 (39,23)	1,6 (32,16)	-17,4 (36,39)		
Median	75,0	66,7	5,6	-11,1		
Min; Max	0; 100	0; 100	-89; 56	-78; 44		
LS Mean (SE)			-4,2 (7,02)	-15,0 (8,07)		

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

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 24</b>						
n (%)	23 (95,8)	16 (94,1)	22 (91,7)	16 (94,1)	13,8 [-8,4; 36,0] 0,220	0,6 [-0,1; 1,2]
MW (SD)	59,2 (28,95)	50,0 (42,60)	-3,5 (29,07)	-22,9 (41,72)		
Median	66,7	50,0	0,0	-19,4		
Min; Max	0; 100	0; 100	-89; 56	-78; 56		
LS Mean (SE)			-7,2 (7,24)	-21,0 (8,34)		
ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication						

Die Rücklaufquote betrug für beide Subgruppenmerkmale mindestens 86,4 % zu jedem Zeitpunkt. Es zeigte sich für die Subgruppe „Gewichtskategorie“ in der Veränderung zu Baseline beim TSQM (Score der Domäne Wirksamkeit) in jeder Woche nach Baseline eine größere Verbesserung für Patienten < 78,96 kg“ bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotrastat gegenüber Placebo. Zu Woche 4 (LS MD: 32,2; 95 %-KI: [12,6; 51,8]; p = 0,002), Woche 18 (LS MD: 22,9; 95 %-KI: [0,5; 45,3]; p = 0,045) und Woche 24 (LS MD: 25,3; 95 %-KI [2,2; 48,4]; p = 0,032) war der Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Therapie mit Berotrastat statistisch signifikant. Für Patienten ≥ 78,96 kg wurde in den Wochen 8 (LS MD: 14,0; 95 %-KI: [-7,0; 34,9]; p = 0,187) und Woche 24 (LS MD: 13,8; 95 %-KI: [-8,4; 36,0]; p = 0,220) nach Baseline eine größere Verbesserung beobachtet, die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-105).

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

Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse – Veränderung zu Baseline im TSQM (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit) (ITT Population)

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Subgruppe: Geschlecht</b>						
<b>Männlich</b>						
<b>Baseline</b>						
N	<b>17</b>	<b>13</b>				
n (%)	16 (94,1)	13 (100)				
MW (SD)	51,7 (22,75)	58,1 (16,76)				
Median	52,8	61,1				
Min; Max	11; 100	17; 72				
<b>Woche 4</b>						
n (%)	16 (94,1)	13 (100)	15 (88,2)	13 (100)	-5,4 [-18,9; 8,2] 0,433	0,0 [-0,8; 0,7]
MW (SD)	74,0 (16,69)	78,6 (16,33)	20,0 (27,84)	20,5 (22,95)		
Median	72,2	77,8	22,2	16,7		
Min; Max	44; 100	50; 100	-33; 72	-6; 83		
LS Mean (SE)			19,7 (4,64)	25,0 (4,99)		
<b>Woche 8</b>						
n (%)	16 (94,1)	13 (100)	15 (88,2)	13 (100)	8,2 [-4,6; 21,0] 0,207	0,5 [-0,3; 1,3]
MW (SD)	76,7 (18,62)	68,8 (12,33)	23,7 (31,11)	10,7 (18,63)		
Median	77,8	72,2	27,8	5,6		
Min; Max	22; 100	50; 94	-39; 72	-11; 61		
LS Mean (SE)			23,4 (4,37)	15,2 (4,70)		

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

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 12</b>						
n (%)	16 (94,1)	13 (100)	15 (88,2)	13 (100)	7,6 [-4,9; 20,1] 0,230	0,6 [-0,2; 1,3]
MW (SD)	80,6 (16,10)	73,1 (14,14)	27,4 (23,52)	15,0 (19,03)		
Median	83,3	72,2	22,2	11,1		
Min; Max	44; 100	39; 89	-11; 78	-6; 67		
LS Mean (SE)			27,1 (4,28)	19,5 (4,60)		
<b>Woche 18</b>						
n (%)	16 (94,1)	10 (76,9)	15 (88,2)	10 (76,9)	14,8 [2,7; 26,9] <b>0,017</b>	0,7 [-0,1; 1,6]
MW (SD)	82,6 (12,97)	72,8 (12,13)	30,4 (24,66)	13,9 (18,00)		
Median	83,3	75,0	27,8	11,1		
Min; Max	56; 100	44; 89	-17; 72	0; 61		
LS Mean (SE)			30,1 (4,04)	15,2 (4,55)		
<b>Woche 24</b>						
n (%)	16 (94,1)	10 (76,9)	15 (88,2)	10 (76,9)	9,1 [-5,1; 23,4] 0,205	0,4 [-0,4; 1,2]
MW (SD)	79,2 (11,92)	75,6 (21,31)	27,0 (24,29)	16,7 (25,26)		
Median	83,3	80,6	27,8	11,1		
Min; Max	56; 100	22; 100	-22; 78	-11; 78		
LS Mean (SE)			26,7 (4,71)	17,6 (5,39)		



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

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Weiblich</b>						
<b>Baseline</b>						
N	<b>23</b>	<b>27</b>				
n (%)	23 (100)	26 (96,3) <sup>1</sup>				
MW (SD)	52,4 (19,74)	51,9 (23,14)				
Median	55,6	55,6				
Min; Max	11; 83	0; 89				
<b>Woche 4</b>						
n (%)	22 (95,7)	26 (96,3) <sup>1</sup>	22 (95,7)	26 (96,3)	-4,1 [-14,5; 6,3] 0,436	-0,2 [-0,7; 0,4]
MW (SD)	77,8 (21,07)	81,4 (16,10)	24,7 (27,74)	29,5 (26,70)		
Median	83,3	88,9	19,4	27,8		
Min; Max	33; 100	50; 100	-28; 83	-11; 94		
LS Mean (SE)			23,9 (3,86)	28,0 (3,52)		
<b>Woche 8</b>						
n (%)	22 (95,7)	25 (92,6) <sup>1</sup>	22 (95,7)	25 (92,6)	-8,0 [-17,9; 1,9] 0,110	-0,4 [-0,9; 0,2]
MW (SD)	77,5 (18,97)	85,8 (14,79)	24,5 (25,58)	34,0 (28,11)		
Median	80,6	88,9	22,2	33,3		
Min; Max	33; 100	61; 100	-11; 83	-11; 100		
LS Mean (SE)			23,7 (3,64)	31,7 (3,35)		

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

APeX-2	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
	Beobachtet		Veränderung zu Baseline			
<b>Woche 12</b>						
n (%)	22 (95,7)	25 (92,6) <sup>1</sup>	22 (95,7)	25 (92,6)	0,2 [-9,5; 10,0] 0,962	0,0 [-0,6; 0,5]
MW (SD)	81,6 (18,01)	81,3 (15,95)	28,5 (24,57)	29,6 (29,91)		
Median	86,1	83,3	27,8	27,8		
Min; Max	28; 100	56; 100	-11; 72	-11; 100		
LS Mean (SE)			27,7 (3,57)	27,5 (3,30)		
<b>Woche 18</b>						
n (%)	21 (91,3)	24 (88,9) <sup>1</sup>	21 (91,3)	24 (88,9)	-1,4 [-10,6; 7,9] 0,767	-0,2 [-0,7; 0,4]
MW (SD)	82,0 (17,02)	82,4 (15,43)	27,0 (25,48)	31,3 (30,77)		
Median	83,3	86,1	22,2	27,8		
Min; Max	44; 100	56; 100	-11; 83	-17; 100		
LS Mean (SE)			27,7 (3,39)	29,1 (3,12)		
<b>Woche 24</b>						
n (%)	22 (95,7)	25 (92,6) <sup>1</sup>	22 (95,7)	25 (92,6)	-9,3 [-19,9; 1,4] 0,087	-0,4 [-1,0; 0,2]
MW (SD)	74,7 (21,80)	84,2 (15,02)	21,7 (26,33)	32,4 (30,63)		
Median	80,6	83,3	22,2	27,8		
Min; Max	22; 100	56; 100	-22; 83	-17; 100		
LS Mean (SE)			20,9 (3,92)	30,2 (3,61)		
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication						

Die Rücklaufquote betrug für beide Subgruppenmerkmale mindestens 76,9 % zu jedem Zeitpunkt. Es zeigte sich für die Subgruppe „Geschlecht“ in der Veränderung zu Baseline beim TSQM für den Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit für Männer zu Woche 18 (LS MD: 14,8; 95 %-KI: [2,7; 26,9];  $p = 0,017$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat. Bei Frauen konnte keine größere Verbesserung beobachtet werden, die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-106).

Der beobachtete statistisch signifikante Unterschied für die Subgruppe „Gewichtskategorie“ ist vermutlich auf einen Zufall zurückzuführen und hat keine Relevanz für die Behandlung mit Berotralstat. In der Subgruppe „Geschlecht“ gab es in sechs Endpunkten (Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken, Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage [laryngeal], Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung, Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke, AE-QoL [Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen: Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte] sowie der Veränderung zu Baseline in Woche 24 im TSQM [Gesamtscore]) eine statistisch signifikante Effektmodifikation der Patientencharakteristika auf den Therapieeffekt. Männliche Patienten schnitten in diesen Endpunkten statistisch signifikant besser ab als weibliche Patienten. Es gibt keine wissenschaftliche Rationale für einen Unterschied in der Funktion eines Kallikrein-Inhibitors zwischen den Geschlechtern und somit hinsichtlich des Therapieeffektes. Tatsächlich ist die stimulierte Kallikrein-spezifische amidolytische Aktivität als Marker der Enzymaktivität zu Baseline bei beiden Geschlechtern ähnlich (Tabelle 4-26).

Um herauszufinden ob bzw. welche Baseline Charakteristika (demographisch und/oder krankheitsspezifisch) sich für eine Vorhersage der bestätigten Rate an HAE-Attacken eignen, erfolgte *post-hoc* eine schrittweise multiple Regressionsanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Die Resultate des univariaten Modells sind in (Anhang 4-G-Tabelle 4-49) gelistet. Insgesamt erfüllten die Faktoren: Attackenrate zu Baseline, Geschlecht, Region und Behandlungsgruppe das notwendige Signifikanzniveau von 15 %, um nach dem schrittweisen Ausschluss von Faktoren in das finale Modell der prädiktiven multiplen Regression aufgenommen zu werden (siehe Tabelle 4-107):

- Eine höhere Attackenrate zu Baseline war ein statistisch signifikanter Prädiktor einer höheren bestätigten HAE-Attackenrate während der Studie ( $p < 0,001$ ).
- Die Zuweisung zur Berotralstat 110 mg oder Berotralstat 150 mg vs. Placebo war ein statistisch signifikanter Prädiktor einer niedrigeren bestätigten HAE-Attackenrate während der Studie ( $p = 0,018$  und  $p = 0,001$ ).
- Weibliches vs. männliches Geschlecht war trotz des Einschlusses in das finale Modell kein statistisch signifikanter Prädiktor einer höheren bestätigten HAE-Attackenrate während der Studie ( $p = 0,146$ ).
- Europäische vs. nordamerikanische Region war trotz des Einschlusses in das finale Modell kein statistisch signifikanter Prädiktor einer höheren bestätigten HAE-Attackenrate während der Studie ( $p = 0,101$ ).

Insgesamt waren nur die Attackenrate zu Baseline und die Zuweisung zu entweder Berotralstat 110 mg oder Berotralstat 150 mg statistisch signifikante ( $< 0,05$ ) Prädiktoren der bestätigten HAE-Attackenrate eines Patienten während der Studie.

Tabelle 4-107: Beziehung der Baseline Charakteristika und der bestätigten HAE-Attackenrate – Finales schrittweises multiples Regressionsmodell (ITT Population; *post-hoc*)

Finale multiples Regressionsmodell	Parameter Schätzer (SE)	Chi-Square p-Wert
Variablen des Modells		
Attackenrate zu Baseline (Attacken/Monat)	0,3634 (0,0496)	53,662 < <b>0,001</b>
Geschlecht: weiblich vs. männlich	0,2025 (0,1394)	2,111 0,146
Region: Europa vs. Nordamerika	0,2325 (0,1415)	2,698 0,101
Behandlungsgruppe: Berotralstat 110 mg vs. Placebo	-0,3719 (0,1571)	5,607 0,018
Behandlungsgruppe: Berotralstat 150 mg vs. Placebo	-0,6057 (0,1609)	14,166 < <b>0,001</b>
SE: Standardfehler (standard error)		
Quelle: Tabelle 34 [5]		

Weibliche Patienten des Berotralstat 150 mg Arms hatten eine höhere HAE-Attackenrate zu Baseline (3,35 Attacken/Monat) als männliche Patienten des Berotralstat 150 mg Arms (2,67 Attacken/Monat). Die HAE-Attackenrate zu Baseline war bei den Placebo-Patienten ähnlich (2,86 Attacken/Monat für Männer bzw. 2,93 Attacken/Monat für Frauen). Für Männer war die HAE-Attackenrate zu Baseline niedriger für Patienten des Berotralstat 150 mg Arms (2,67 Attacken/Monat) im Vergleich zu männlichen Placebo-Patienten (2,86 Attacken/Monat), während für Frauen die HAE-Attackenrate zu Baseline höher war für Patienten des Berotralstat 150 mg Arms (3,35 Attacken/Monat) im Vergleich zu weiblichen Placebo-Patienten (2,93 Attacken/Monat). Die Attackenrate zu Baseline war ein statistisch signifikanter Prädiktor der bestätigten HAE-Attackenrate während der Studie. Innerhalb der Studie APeX-J waren die Ergebnisse hinsichtlich der HAE-Attackenrate trotz eines hohen Anteils an Frauen in dieser Studie etwas besser als in der Studie APeX-2, was ebenfalls gegen eine Effektmodifikation der Wirksamkeit durch das Geschlecht spricht.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
APeX-2	ja [5]	ja [16-19]	ja [6]
APeX-J	ja [7]	ja [20; 21]	ja [22]

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

##### 4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-108: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja / nein)	Sponsor (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BCX7353-101	nein	ja	abgeschlossen	21 Tage	Berotrastat Kapseln Placebo
BCX7353-103	nein	ja	abgeschlossen	35 Tage	Berotrastat als reiner Wirkstoff in einer Kapsel  Berotrastat als Mischung aus Wirk- und Hilfsstoffen in einer Kapsel  Berotrastat als

Studie	Zulassungsstudie (ja / nein)	Sponsor (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Mischung aus Wirk- und Hilfsstoffen in einer Kapsel zu einer Mahlzeit
BCX7353-202 (ZENITH-1)	nein	ja	abgeschlossen	16 Tage	Berotalstat 750 mg flüssige orale Formulierung  Berotalstat 500 mg flüssige orale Formulierung  Berotalstat 250 mg flüssige orale Formulierung  Placebo
BCX7353-203 (APeX-1)	nein	ja	abgeschlossen	28 Tage	Berotalstat 350 mg QD (Teil 1)  Berotalstat 250 mg QD (Teil 2 und Teil 3)  Berotalstat 125 mg QD (Teil 2 und Teil 3)  Placebo  Berotalstat 62,5 mg QD (Teil 2 und Teil 3)
BCX7353-204	nein	ja	laufend	96 Wochen	Berotalstat 150 mg QD
BCX7353-301 (APeX-J)	ja (supportive Zulassungsstudie)	ja	laufend	24 Wochen (Teil 1) Datenschnitt: 06.12.2019 28 Wochen (Teil 2) Datenschnitt: 29.05.2020 52 Wochen (Teil 3) Laufend	Berotalstat 110 mg QD  Berotalstat 150 mg QD  Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja / nein)	Sponsor (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BCX7353-302 (APeX-2)	ja	ja	laufend	24 Wochen (Teil 1) Datenschnitt: 09.05.2019 24 Wochen (Teil 2) Datenschnitt: 18.09.2019 192 Wochen (Teil 3) Laufend	Berotrastat 110 mg QD  Berotrastat 150 mg QD  Placebo
QD: einmal täglich (quaque die); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

Der Stand der Information bezieht sich auf den 27.04.2021.

Die Studien APeX-2 und APeX-J werden als potenziell relevant für einen indirekten Vergleich erachtet, als Brückenkompator ersten Grades käme Placebo in Frage.

Tabelle 4-109: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
BCX7353-101	A1: Patientenpopulation A6: Studiendauer
BCX7353-103	A1: Patientenpopulation A2: Intervention A3: Vergleichstherapie A5: Studiendesign A6: Studiendauer
BCX7353-202 (ZENITH-1)	A1: Patientenpopulation A2: Intervention A6: Studiendauer
BCX7353-203 (APeX-1)	A6: Studiendauer
BCX7353-204 (APeX-S)	A5: Studiendesign



#### 4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

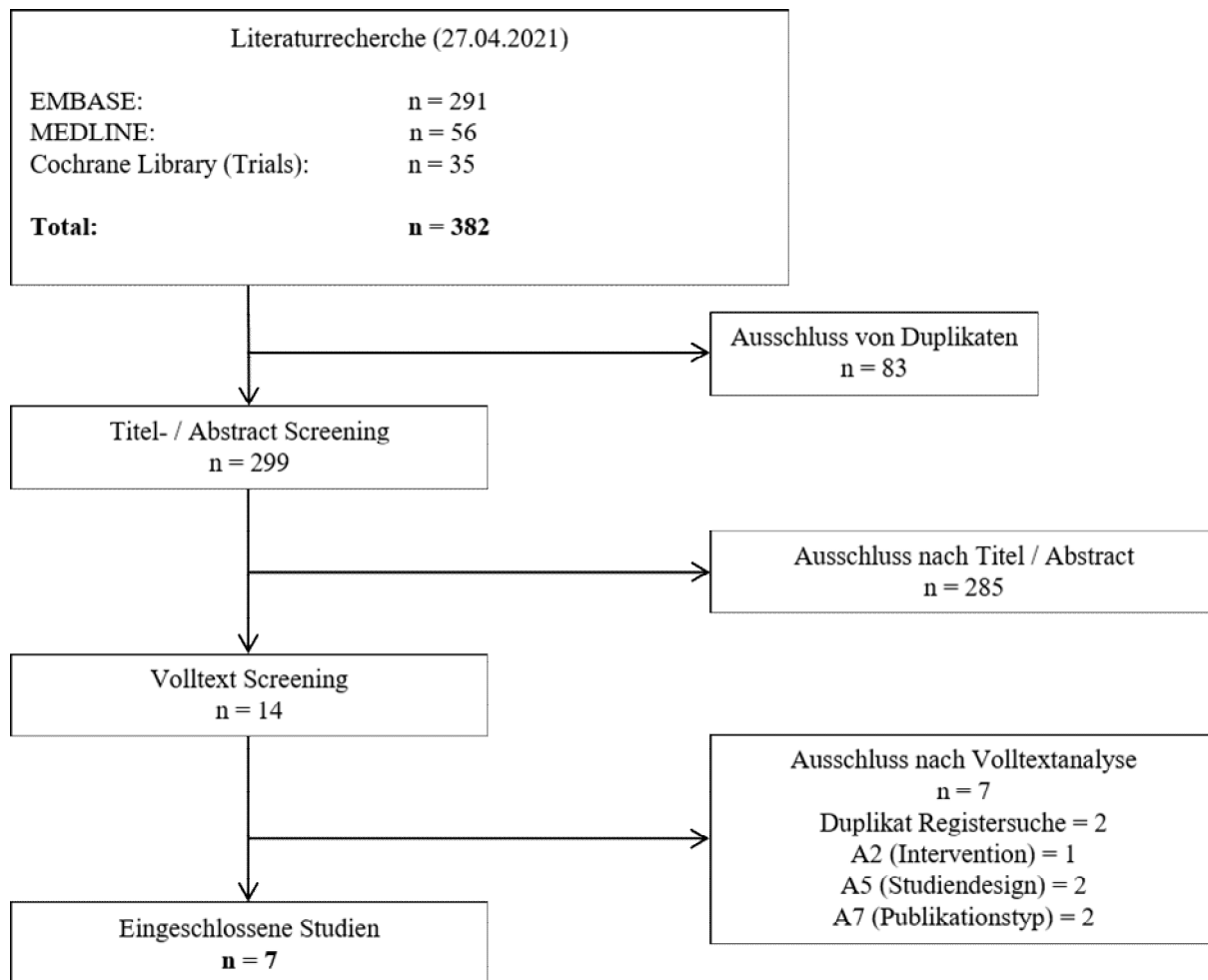


Abbildung 4-47: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für indirekte Vergleiche

Insgesamt wurden 382 Treffer in den Datenbanken erzielt. Als Duplikate wurden 83 Treffer über das Literaturverwaltungsprogramm ausgeschlossen. Die Bewertung der verbliebenen 299 Treffer erfolgte anhand von Titel und Abstract. Zwei Studienregistereinträge, die über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurden, wurden mit der Studienregisterrecherche abgeglichen und ausgeschlossen. Nach erfolgtem Volltext Screening wurden neben den zwei Studienregistereinträgen 5 weitere Publikationen eingeschlossen. Insgesamt 7 Publikationen waren potenziell relevant für einen indirekten Vergleich mit den Studien APeX-2 und APeX-J über Placebo als Brückenkomparator ersten Grades. Die 7 Publikationen konnten den C1-INH Cross-Over Studien CHANGE (Cinryze<sup>®</sup>) und COMPACT (Berinert<sup>®</sup>) zugeordnet werden.

**4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Tabelle 4-110: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a)</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CHANGE	Clinicaltrials.gov: NCT01005888 [26] ICTRP: Nct01005888 [27]	nein	ja [28-30]	abgeschlossen
COMPACT	Clinicaltrials.gov: NCT01912456 [31] EU-CTR: 2013-000916-10 [32] ICTRP: Nct01912456 [33]	nein	ja [34-37]	abgeschlossen
<sup>a</sup> : Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform				

Zusätzlich konnte über das AMIce eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie COMPACT identifiziert werden (CSL Behring [38]). Es konnte ebenfalls der vollständige Studienbericht der Studie LEVP 2005-1-Part B (CHANGE) von Cinryze<sup>®</sup> über das Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/>) identifiziert werden, aus rechtlichen Gründen kann dieser Studienbericht jedoch nicht für die Verwendung im Rahmen dieses Nutzenbewertungsdossiers herangezogen werden. Die Ergebnisabschnitte der Studienregistereinträge von Clinicaltrials.gov und EU-CTR wurden ebenfalls für die Bewertung der Studien verwendet.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 27.04.2021.

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

Tabelle 4-111: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
<sup>a</sup> : Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Es konnte keine relevanten Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 30.04.2021.

**4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche**

Tabelle 4-112: Studienpool – Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponser te Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register- einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>Placebokontrolliert, parallel</b>						
APeX-2	ja	ja	nein	ja [5]	ja [16-18]	ja [6]
APeX-J	ja	ja	nein	ja [7]	ja [20; 21]	ja [22]
<b>Placebokontrolliert, Cross-Over</b>						
CHANGE	nein	nein	ja	nein	ja [26; 27]	ja [28-30]
COMPACT	nein	nein	ja	ja [38]	ja [31-33]	ja [34-37]
<sup>a</sup> : Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister- einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. <sup>b</sup> : Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. <sup>c</sup> : Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. <sup>d</sup> : Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss						

**Abschließende Bewertung der Eignung des resultierenden Studienpools für einen indirekten Vergleich.**

Am 02.04.2020 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV statt (Beratungsanforderung 2020-B-011). Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet eine routinemäßige-Prophylaxe mit C1-INH als zVT für Berotralstat bestimmt [3].

Im Rahmen der Studien APeX-2 und APeX-J wurde kein Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT durchgeführt. Es wurde dementsprechend eine systematische Recherche zur Identifizierung von für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien mit der zVT C1-INH durchgeführt. Um einen bestmöglichen Vergleich zu gewährleisten, wurden RCT mit der zVT C1-INH zur routinemäßigen Prophylaxe gegenüber Placebo gesucht. Die Einschränkung auf Placebo als Vergleichstherapie im Rahmen des RCT dient der Verwendung als Brückenkomparator ersten Grades.

Es wurden zunächst zwei potenziell geeignete Studien im Rahmen der systematischen Recherche identifiziert, welche jedoch nach Bewertung von Studiendesign, Endpunkterhebung und Vergleichstherapie nicht für einen indirekten Vergleich geeignet waren. Hierbei handelt es sich zum einen um die doppelblinde, multizentrische, randomisierte placebokontrollierte Cross-Over-Studie CHANGE (LEVP2005-1/Part B) mit dem C1-INH Cinryze<sup>®</sup> sowie die ebenfalls doppelblinde, multizentrische, randomisierte placebokontrollierte Cross-Over-Studie COMPACT (CSL830\_3001) mit dem C1-INH Berinert<sup>®</sup>.

Während die Studien APeX-2 und APeX-J, im Folgenden als APeX-Studien bezeichnet, jeweils für die RCT-Phase ein 24-wöchiges paralleles Studiendesign aufweisen, handelt es sich bei den Studien CHANGE und COMPACT um 24-wöchige (CHANGE) bzw. 32-wöchige (COMPACT) Cross-Over-Studien. Bei diesem Cross-Over-Design startet ein Patient entweder mit der aktiven Behandlung (C1-INH) oder Placebo und wechselt nach 12 Wochen (CHANGE) bzw. 16 Wochen (COMPACT) in den jeweils anderen Behandlungsarm. Hierdurch entspricht die patientenindividuelle Behandlung mit dem C1-INH nur der Hälfte der Gesamtstudiendauer, d. h. 12 Wochen (CHANGE) bzw. 16 Wochen (COMPACT). Innerhalb der APeX-Studien wurden die Patienten in beiden Behandlungsarmen über die vollen 24 Wochen der RCT-Phase mit der Studienmedikation behandelt, auf die sie randomisiert wurden.

Die APeX-Studien starteten jeweils im Jahr 2018 und die RCT-Phase wurde jeweils im Jahr 2019 abgeschlossen, während die Studie CHANGE bereits im Jahr 2009 startete und 2010 abgeschlossen wurde. Zu dieser Zeit waren die Behandlungsoptionen für Patienten mit HAE noch relativ eingeschränkt, so wurden noch im Jahr 2012 hauptsächlich attenuierte Androgene und Tranexamsäure für die Langzeitprophylaxe in der Leitlinie angeführt. Cinryze<sup>®</sup> war als Prophylaxe erst 2011 in Europa zugelassen worden [39]. Es kann für die Studie CHANGE von einer deutlich unterschiedlichen Versorgungssituation gegenüber den APeX-Studien ausgegangen werden. Die Studie COMPACT startete im Jahr 2013 und wurde 2015 abgeschlossen, auch hier ist von einer unterschiedlichen Versorgungssituation auszugehen, wenn auch weniger ausgeprägt als im Vergleich mit der Studie CHANGE. Dies spiegelt sich in

dem Anteil der Patienten wider, die vor Studienbeginn bereits eine Prophylaxe für HAE-Attacken erhalten haben. In den APeX-Studien betrug dieser Anteil zwischen 67 und 86 %, während in der Studie COMPACT der Anteil bei 49 % (davon 25 % orale Prophylaxe) und in der Studie CHANGE bei nur 14% (Androgentherapie als orale Prophylaxe) lag. Die Behandlung von HAE-Attacken mit entsprechender Akutmedikation (Rescue) war in allen Studien erlaubt. Es zeigen sich jedoch auch hier Unterschiede zwischen den APeX-Studien, wo mehrere Medikamente zur Behandlung von akuten HAE-Attacken zugelassen waren (u. a. Icatibant, Ecallantid sowie auch plasmabasiertes und rekombinantes C1-INH), und der Studie CHANGE, in der vor allem Open-Label Cinryze® als Akutmedikation zum Einsatz kam. In der Studie COMPACT waren vergleichbare Medikamente wie in den APeX-Studien als Akutmedikation zugelassen.

Vergleicht man die Erfassung der HAE-Attacken für den primären Endpunkt der HAE-Attackenrate, so lassen sich ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den Studien identifizieren. So wurden HAE-Attacken in den APeX-Studien von einem Prüfarzt oder einem unabhängigen Experten bestätigt. In der Studie COMPACT wurden die HAE-Attacken ebenfalls von einem Prüfarzt bestätigt, während innerhalb der Studie CHANGE keine unabhängige Bestätigung der patientenberichteten HAE-Attacken erfolgte. Damit eine HAE-Attacke als individuelle HAE-Attacke gezählt wurde, mussten innerhalb der APeX-Studien mindestens 48 Stunden ohne Angioödemsymptome zwischen zwei Attacken vergangen sein. In den Studien CHANGE und COMPACT betrug dieser Zeitraum 24 Stunden. Für die Berechnung der HAE-Attackenrate wurden diese innerhalb der APeX-Studien außerdem nach der HAE-Attackenrate zu Baseline adjustiert, während innerhalb der Studie COMPACT nach Injektionsvolumen und in der Studie CHANGE gar nicht adjustiert wurde. Als statistisches Modell für die Attackenrate wurde in den APeX-Studien eine negative binomiale Regression verwendet, während dies in der Studie CHANGE ein Modell mit einer Poisson-Verteilung war und in der Studie COMPACT ein Modell mit gemischten Effekten, dass eine stetige Verteilung annimmt.

Für den Vergleich der Ergebnisse innerhalb der Studie diente für Berotralstat in den APeX-Studien die jeweilige Placebo-Gruppe (paralleles Studiendesign). Bei den Studien CHANGE sowie COMPACT wurde wie bei Studien mit Cross-Over-Design üblich, für jeden Patienten die Periode mit aktiver Behandlung mit der entweder zuvor oder danach laufenden Periode mit Placebo-Behandlung verglichen.

Darüber hinaus war neben der bereits erwähnten Akutmedikation innerhalb der APeX-Studien keine Begleitmedikation zur Prophylaxe von HAE-Attacken zugelassen. Sowohl in der Studie CHANGE als auch in der Studie COMPACT waren Androgene (CHANGE und COMPACT), Aminokaprinsäure (CHANGE) und Tranexamsäure sowie Progestine (COMPACT) zur Anwendung als Prophylaxe zugelassen. Hierdurch sind die Patienten unter Placebo-Behandlung der Studien CHANGE und COMPACT nicht mit den Patienten der Placebo-Arme der APeX-Studien vergleichbar. Die Placebo-Behandlung eignet sich in diesem Fall nicht als Brückenkompator für einen indirekten Vergleich.

Tabelle 4-113: Tabellarischer Vergleich der Studien APeX-2 (Berotralstat), APeX-J (Berotralstat), CHANGE (C1-INH Cinryze®) und COMPACT (C1-INH Berinert®) bezüglich der Eignung für einen indirekten Vergleich

<b>Parameter</b>	<b>APeX-2 (Berotralstat) BCX-7353-302 (Teil 1) RCT, doppelblind, multizentrisch, placebokontrolliert</b>	<b>APeX-J (Berotralstat) BCX-735-301 (Teil 1) RCT, doppelblind, multizentrisch, placebokontrolliert</b>	<b>CHANGE (Cinryze®) LEVP2005-1/Part B RCT, doppelblind, multizentrisch, placebokontrolliert</b>	<b>COMPACT (Berinert®) CSL830_3001 RCT, doppelblind, multizentrisch, placebokontrolliert</b>
Hauptunterschied im Studiendesign	<b>Parallel:</b>  Teil 1: RCT-Phase (24 Wochen)  Gruppe 1: Berotralstat 150 mg  Gruppe 2: Berotralstat 110 mg  Gruppe 3: Placebo	<b>Cross-Over:</b>  Gruppe 1: Cinryze® 1000 IU (12 Wochen, Periode 1) gefolgt von einem Cross-Over zu Placebo (12 Wochen, Periode 2)  Gruppe 2: Placebo (12 Wochen, Periode 1) gefolgt von einem Cross-Over zu Cinryze® 1000 IU (12 Wochen, Periode 2)	<b>Cross-Over:</b>  Gruppe 1: Berinert® 40 IU (16 Wochen, Periode 1) gefolgt von einem Cross- Over zu Placebo (großes Volumen) (16 Wochen, Periode 2)  Gruppe 2: Placebo (großes Volumen) (16 Wochen, Periode 1) gefolgt von einem Cross- Over zu Berinert® 40 IU (16 Wochen, Periode 2)  Gruppe 3: Berinert® 60 IU (16 Wochen, Periode 1) gefolgt von einem Cross- Over zu Placebo (geringes Volumen) (16 Wochen, Periode 2)  Gruppe 4: Placebo (geringes Volumen) (16 Wochen, Periode 1) gefolgt von einem Cross- Over zu Berinert® 60 IU (16 Wochen, Periode 2)	
Studiendauer	24 Wochen (RCT-Phase)	24 Wochen Gesamtstudiendauer (12 Wochen für jede Periode)	32 Wochen Gesamtstudiendauer (16 Wochen [14 Wochen + 2 Wochen Wash-In/Wash-out für jede Periode])	

Parameter	APeX-2 (Berotralstat) BCX-7353-302 (Teil 1)	APeX-J (Berotralstat) BCX-735-301 (Teil 1)	CHANGE (Cinryze®) LEVP2005-1/Part B	COMPACT (Berinert®) CSL830_3001
Studienstart	2018		2009	2013
Studienende	2019		2010	2015
Wash-Out Phase	28 Tage vor Screening für Androgene und Tranexamsäure 14 Tage vor Screening für prophylaktisches C1-INH		Keine Informationen verfügbar	2 Wochen vor Beginn jeder Periode (C1-INH Behandlung)
Bestätigung von HAE-Attacken	Prüfarzt- oder von einem unabhängigen Experten bestätigt		Patientenberichtet	Prüfarzt-bestätigt
Mindestabstand (symptomfrei) zwischen zwei HAE-Attacken	48 Stunden		24 Stunden (ein symptomfreier Tag)	24 Stunden
Primärer Endpunkt der HAE-Attackenrate				
Adjustierung	Adjustiert nach Baseline HAE-Attackenrate		Nicht adjustiert	Adjustiert nach Injektionsvolumen
Statistisches Modell	Negative binomiale Regression		Poisson Verteilung	Model mit gemischten Effekten, dass eine stetige Verteilung annimmt.
Vergleich	Gruppe (Behandlung) vs. Gruppe (Placebo)		Patient (Behandlung) vs. Patient (Placebo)	Patient (Behandlung) vs. Patient (Placebo)
Vorherige Prophylaxe	Berotralstat/ Placebo 75 % / 73 %	Berotralstat/ Placebo 86% / 67 %	Placebo (Cross-Over zu C1-INH)/ C1-INH (Cross-Over zu Placebo) 9,1 % / 18,2% (Androgentherapie zu Baseline)	49 % (Für die Berinert® 60 IU Gruppe) Gesamt in den 3 Monaten vor Studienstart (25 % nur orale Prophylaxe)
Behandlung von akuten HAE-Attacken	Von den jeweiligen Behörden genehmigte Medikation für die Behandlung von akuten HAE-Attacken (z. B.): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Icatibant</li> <li>• Plasmabasiertes C1-INH</li> <li>• Ecallantid</li> <li>• Rekombinantes C1-INH</li> <li>• Cinryze® für Akutbehandlung</li> </ul>		Open-Label Cinryze®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berinert®</li> <li>• Andere plasmabasierte oder rekombinantes C1-INH</li> <li>• Icatibant</li> <li>• Ecallantid</li> <li>• Frisches gefrorenes Plasma</li> </ul>

Parameter	APeX-2 (Berotralstat) BCX-7353-302 (Teil 1)	APeX-J (Berotralstat) BCX-735-301 (Teil 1)	CHANGE (Cinryze®) LEVP2005-1/Part B	COMPACT (Berinert®) CSL830_3001
Erlaubte Begleitmedikation für die Prophylaxe von HAE-Attacken	Keine Begleitmedikation für dauerhafte Prophylaxe erlaubt. (C1-INH als Prophylaxe für ungeplante/unvorhergesehene Eingriffe ist erlaubt)		Dauerhafte Prophylaxe erlaubt mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 17-alpha alkyliertem Androgen</li> <li>• Amicar® (Aminokapronsäure), Epsilon-aminokapronsäure)</li> </ul>	Dauerhafte Prophylaxe erlaubt mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orale Medikation (z. B. Androgene, Tranexamsäure, Progestin) in einem stabilen Therapieplan</li> </ul>
C1-INH: Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor); HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); IU: internationale Einheit (international unit); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) Quellen: Studienregistereinträge [26; 27; 31-33]; Primärpublikationen inklusive Supplement [29; 34]				

Zusammenfassend konnte keine für einen indirekten Vergleich geeignete Studie identifiziert werden. Auf eine Darstellung eines indirekten Vergleichs wird daher innerhalb dieses Nutzenbewertungsdossiers verzichtet.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.



#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-115: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-116: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-118: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

**4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-120: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-121: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-122: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-123: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-124: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

##### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.**

Nicht zutreffend.



#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Da keine vergleichenden Daten gegenüber der zVT C1-INH vorliegen, werden hier keine weiteren Angaben vorgenommen.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Da keine vergleichenden Daten gegenüber der zVT C1-INH vorliegen, werden hier keine weiteren Angaben vorgenommen.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-125: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Patienten $\geq$ 12 Jahre mit hereditärem Angioödem, welche für eine Prophylaxe in Frage kommen	Zusatznutzen nicht belegt

#### **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95% Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention

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

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, B, Cuyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

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

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

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

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.6 Referenzliste**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. BioCryst Ireland Limited 2021. Fachinformation Orladeyo 150 mg Hartkapseln; Stand: 30.04.2021.
2. European Commission 2021. Union Register of medicinal products - Public health - European Commission. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1544.htm>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2020-B-011; Berotralstat zur routinemäßigen Prophylaxe von akuten Attacken des hereditären Angioödems.
4. European Medicines Agency (EMA) 2021. EPAR assesment report.
5. BioCryst Pharmaceuticals, I., , 2019. Studienbericht APeX-2 (BCX7353-302).
6. Zuraw, B., Lumry, W. R., Johnston, D. T., Aygören-Pürsün, E., Banerji, A., Bernstein, J. A., Christiansen, S. C., Jacobs, J. S., Sitz, K. V., Gower, R. G., Gagnon, R., Wedner, H. J., Kinaciyani, T., Hakl, R., Hanzlíková, J., Anderson, J. T., McNeil, D. L., Fritz, S. B., Yang, W. H., Tachdjian, R., Busse, P. J., Craig, T. J., Li, H. H., Farkas, H., Best, J. M., Clemons, D., Cornpropst, M., Dobo, S. M., Iocca, H. A., Kargl, D., Nagy, E., Murray, S. C., Collis, P., Sheridan, W. P., Maurer, M. & Riedl, M. A. 2020. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Journal of allergy and clinical immunology*.
7. BioCryst Pharmaceuticals, I., , 2019. Studienbericht APeX-J (BCX7353-301).
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Allgemeine Methoden, Version 6.0. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf?rev=180500](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zuletzt geändert am 15. Oktober 2020, in Kraft getreten am 20. April 2021. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2474/VerfO\\_2020-10-15\\_iK-2021-04-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2474/VerfO_2020-10-15_iK-2021-04-20.pdf).

10. Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M., Biedermann, T., Greve, J., Hartmann, K., Magerl, M., Martinez-Saguer, I., Maurer, M., Ott, H., Schauf, L., Staubach, P. & Wedi, B. 2019. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo Journal International*, 28, 16-29.
11. Weller, K., Groffik, A., Magerl, M., Tohme, N., Martus, P., Krause, K., Metz, M., Staubach, P. & Maurer, M. 2012. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*, 67, 1289-98.
12. Weller, K., Magerl, M., Peveling-Oberhag, A., Martus, P., Staubach, P. & Maurer, M. 2016. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*, 71, 1203-9.
13. Atkinson, M. J., Sinha, A., Hass, S. L., Colman, S. S., Kumar, R. N., Brod, M. & Rowland, C. R. 2004. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health and quality of life outcomes*, 2, 12.
14. BioCryst Pharmaceuticals, I., , 2019. Statistischer Analyseplan APeX-2 (BCX7353-302).
15. McDowell, M. A., Hughes, J. P. & Borrud, L. G. 2006. Health Characteristics of U.S. Adults by Body Mass Index Category: Results from NHANES 1999–2002. *Public Health Reports*, 121, 67-73.
16. clinicaltrials.gov Registereintrag 2018. Efficacy and Safety Study of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in HAE. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485911>.
17. EU-CTR Registereintrag 2017. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedem. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-003966-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29).
18. ICTRP Registereintrag 2018. A clinical trial to assess 2 different doses of BCX7353 compared to placebo as an oral treatment for the prevention of attacks in people with HAE. <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003966-29-DK>.
19. ICTRP Registereintrag 2018. Efficacy and Safety Study of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in HAE. <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03485911>.
20. clinicaltrials.gov Registereintrag 2019. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of HAE Attacks in Japan. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873116>.
21. ICTRP Registereintrag 2018. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema. <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034869>.
22. Ohsawa, I., Honda, D., Suzuki, Y., Fukuda, T., Kohga, K., Morita, E., Moriwaki, S., Ishikawa, O., Sasaki, Y., Tago, M., Chittick, G., Cornpropst, M., Murray, S. C., Dobo, S. M., Nagy, E., Van Dyke, S., Reese, L., Best, J. M., Iocca, H., Collis, P., Sheridan, W. P. & Hide, M. 2020. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy*.

23. Bork, K., Meng, G., Staubach, P. & Hardt, J. 2006. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *The American journal of medicine*, 119, 267-74.
24. Reilly, M. C., Zbrozek, A. S. & Dukes, E. M. 1993. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *PharmacoEconomics*, 4, 353-65.
25. BioCryst Pharmaceuticals, I., , 2019. Studienprotokoll APeX-2 (BCX7353-302).
26. clinicaltrials.gov Registereintrag 2009. C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Prevention of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01005888>.
27. ICTRP Registereintrag 2009. C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Prevention of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01005888>.
28. Cocchio, C. & Marzella, N. 2009. Cinryze, a human plasma-derived C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angioedema. *P and T*, 34, 293-5+328.
29. Zuraw, B. L., Busse, P. J., White, M., Jacobs, J., Lumry, W., Baker, J., Craig, T., Grant, J. A., Hurewitz, D., Bielory, L., Cartwright, W. E., Koleilat, M., Ryan, W., Schaefer, O., Manning, M., Patel, P., Bernstein, J. A., Friedman, R. A., Wilkinson, R., Tanner, D., Kohler, G., Gunther, G., Levy, R., McClellan, J., Redhead, J., Guss, D., Heyman, E., Blumenstein, B. A., Kalfus, I. & Frank, M. M. 2010. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *The New England journal of medicine*, 363, 513-22.
30. Lumry, W. R., Miller, D. P., Newcomer, S., Fitts, D. & Dayno, J. 2014. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy and asthma proceedings*, 35, 371-6.
31. clinicaltrials.gov Registereintrag 2013. A Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema. . <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01912456>.
32. EU-CTR Registereintrag 2013. A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to evaluate the clinical efficacy and safety of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000916-10>.
33. ICTRP Registereintrag 2013. A Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema. <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01912456>.
34. Longhurst, H., Cicardi, M., Craig, T., Bork, K., Grattan, C., Baker, J., Li, H. H., Reshef, A., Bonner, J., Bernstein, J. A., Anderson, J., Lumry, W. R., Farkas, H., Katelaris, C. H., Sussman, G. L., Jacobs, J., Riedl, M., Manning, M. E., Hebert, J., Keith, P. K., Kivity, S., Neri, S., Levy, D. S., Baeza, M. L., Nathan, R., Schwartz, L. B., Caballero, T., Yang, W., Crisan, I., Hernandez, M. D., Hussain, I., Tarzi, M., Ritchie, B., Králíčková, P., Guilarte, M., Rehman, S. M., Banerji, A., Gower, R. G., Bensen-Kennedy, D., Edelman, J., Feuersenger, H., Lawo, J. P., Machnig, T., Pawaskar, D., Pragst, I. & Zuraw, B. L. 2017. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *The New England journal of medicine*, 376, 1131-40.
35. Li, H. H., Mycroft, S., Christiansen, S., Wood, D. N., Feuersenger, H., Pawaskar, D. & Jacobs, I. 2018. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema

- attacks: Safety findings from the COMPACT trial. *Allergy and asthma proceedings*, 39, 365-70.
36. Lumry, W. R., Craig, T., Zuraw, B., Longhurst, H., Baker, J., Li, H. H., Bernstein, J. A., Anderson, J., Riedl, M. A., Manning, M. E., Keith, P. K., Levy, D. S., Caballero, T., Banerji, A., Gower, R. G., Farkas, H., Lawo, J.-P., Pragst, I., Machnig, T. & Watson, D. J. 2018. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 6, 1733-41.e3.
  37. Li, H. H., Zuraw, B., Longhurst, H. J., Cicardi, M., Bork, K., Baker, J., Lumry, W., Bernstein, J., Manning, M., Levy, D., Riedl, M. A., Feuersenger, H., Prusty, S., Pragst, I., Machnig, T. & Craig, T. 2019. Subcutaneous C1 inhibitor for prevention of attacks of hereditary angioedema: Additional outcomes and subgroup analysis of a placebo-controlled randomized study. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 15.
  38. CSL Behring GmbH 2018. Result Summary: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study to evaluate the clinical efficacy and safety of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema. <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2100294-1-0-D4F07C-20181212162606.pdf>.
  39. Bork, K., Maurer, M., Bas, M., Hartmann, K., Biedermann, T., Kreuz, W., Aygören-Pürsün, E., Martinez-Saguer, I., Ott, H. & Wedi, B. 2012. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angioödeme (DGA), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA). *Allergo Journal*, 109–18.
  40. BioCryst Pharmaceuticals, I., , 2020. Studienprotokoll APeX-J (BCX7353-301).

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische (n) Literaturrecherche (n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.



**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	EMBASE	
<b>Datum der Suche</b>	27.04.2021	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Einschränkung	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	'Berotralstat'/exp	45
2	Berotralstat	46
3	BCX7353 OR 'BCX 7353' OR 'BCX-7353' OR orladeyo	49
4	#1 OR #2 OR #3	57

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Version®	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	27.04.2021	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Einschränkung	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Berotralstat.af.	5
2	(BCX7353 or "BCX 7353" or "BCX-7353 or orladeyo").af	6
3	#1 or #2	7

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	27.04.2021	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Nur klinische Studien [Trials]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Berotrastat	15
2	BCX7353 OR "BCX 7353" OR "BCX-7353" OR orladeyo	39
3	#1 OR #2	45
All Results		
		45
Cochrane Reviews		
		2
Cochrane Protocols		
		0
Trials		
		43
Editorials		
		0
Special Collections		
		0
Clinical Answers		
		0
Other Reviews		

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	EMBASE	
<b>Datum der Suche</b>	27.04.2021	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Einschränkung	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	hereditary:ti,ab,kw	109408
2	'angioedema'/exp	22215
3	angio:ti,ab,kw AND (edema*:ti,ab,kw OR oedema*:ti,ab,kw)	881
4	#2 OR #3	22518
5	#1 AND #4	4896
6	'complement c1 inhibitor protein'/exp	5170
7	(complement:ti,ab,kw AND c1:ti,ab,kw AND inhibitor:ti,ab,kw AND protein:ti,ab,kw) OR 'complement c1 inhibitor protein':ti,ab,kw OR (c1:ti,ab,kw AND inh:ti,ab,kw) OR 'c1 inh':ti,ab,kw OR 'c1 inhibitor human':ti,ab,kw OR (c1:ti,ab,kw AND esterase:ti,ab,kw AND inhibitor:ti,ab,kw)	3691
8	'serping1 protein human':ti,ab,kw	0

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

9	cinryze:ti,ab,kw OR 'C1INH-nf':ti,ab,kw	124
10	berinert:ti,ab,kw OR CSL480:ti,ab,kw OR 'CSL 480':ti,ab,kw	254
11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	6488
12	'placebos'/exp	373104
13	'placebo*':ti,ab,kw	326109
14	'Best Supportive Care':ti,ab,kw OR BSC:ti,ab,kw	8160
15	#12 OR #13 OR #14	486471
16	#11 AND #15	392
17	#5 AND #16	291

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Version®	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	27.04.2021	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Einschränkung	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	hereditary.mp.	97044
2	exp angioedema/	6119
3	(angio AND (edema* OR oedema*)).mp.	569
4	#2 OR #3	6328
5	#1 AND #4	2395
6	exp "complement c1 inhibitor protein"/	1179
7	((complement AND c1 AND inhibitor AND protein) OR "complement c1 inhibitor protein" OR (c1 AND inh) OR "c1 inh" OR "c1 inhibitor human" OR (c1 AND esterase AND inhibitor)).mp.	2917
8	"serping1 protein human".mp.	389
9	(cinryze OR "C1INH-nf").mp.	37
10	(berinert OR CSL480 OR "CSL 480").mp.	72
11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	2930
12	exp placebos/	38031
13	placebo*.mp.	238754
14	("Best Supportive Care" OR BSC).mp.	4288
15	#12 OR #13 OR #14	245398
16	#11 AND #15	89
17	#5 AND #16	56

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Library	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	27.04.2021	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Nur klinische Studien [Trials]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	hereditary:ti,ab,kw	2156
2	MeSH descriptor: [Angioedema] explode all trees	223
3	angio:ti,ab,kw AND (edema*:ti,ab,kwOR oedema*:ti,ab,kw)	31
4	#2 OR #3	247
5	#1 AND #4	138
6	MeSH descriptor: [Complement C1 Inhibitor Protein] explode all trees	86
7	(complement:ti,ab,kw AND c1:ti,ab,kw AND inhibitor:ti,ab,kw AND protein:ti,ab,kw) OR "complement c1 inhibitor protein":ti,ab,kw OR (c1:ti,ab,kw AND inh:ti,ab,kw) OR "c1 inh":ti,ab,kw OR "c1 inhibitor human":ti,ab,kw OR (c1:ti,ab,kw AND esterase:ti,ab,kw AND inhibitor:ti,ab,kw)	273
8	"serping1 protein human":ti,ab,kw	0
9	cinryze:ti,ab,kw OR "C1INH-nf":ti,ab,kw	28
10	berinert:ti,ab,kw OR CSL480:ti,ab,kw OR "CSL 480":ti,ab,kw	31
11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	279
12	exp placebos/	24245
13	"placebo*":ti,ab,kw	315228
14	"Best Supportive Care":ti,ab,kw OR "BSC":ti,ab,kw	1502
15	#12 OR #13 OR #14	323834
16	#11 AND #15	168
17	#5 AND #16	35
All Results		35
Cochrane Reviews		0
Cochrane Protocols		0
Trials		35
Editorials		0
Special Collections		0
Clinical Answers		0
Other Reviews		0

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche (n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.04.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	<b>Intervention:</b> Berotralstat OR BCX7353 OR "BCX 7353" OR "BCX-7353" OR Orladeyo <b>Condition:</b> <b>Study type:</b> Interventional Studies (Clinical Trials)
<b>Suchstrategie</b>	
<b>Treffer</b>	10

<b>Studienregister</b>	clinicaltrialsregister.eu
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.04.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Berotralstat OR BCX7353 OR "BCX 7353" OR "BCX-7353" OR Orladeyo
<b>Suchstrategie</b>	
<b>Treffer</b>	5

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx">https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.04.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Berotrastat OR BCX7353 OR "BCX 7353" OR "BCX-7353" OR Orladeyo
<b>Suchstrategie</b>	
<b>Treffer</b>	47 Treffer für 19 Studien

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.04.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	<b>Intervention:</b> (Berinert OR CSL480 OR Cinryze OR C1-INH-nf OR "C1-esterase-inhibitor" OR "C1INH" OR "C1-INH") AND (Placebo OR "Best Supportive Care" OR BSC)
<b>Suchstrategie</b>	<b>Condition:</b> <b>Study type:</b> Interventional Studies (Clinical Trials)
<b>Treffer</b>	34

<b>Studienregister</b>	clinicaltrialsregister.eu
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.04.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	(Berinert OR CSL480 OR Cinryze OR C1-INH-nf OR "C1-esterase-inhibitor" OR "C1INH" OR "C1-INH") AND (Placebo OR "Best Supportive Care" OR BSC)
<b>Suchstrategie</b>	
<b>Treffer</b>	27

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx">https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	27.04.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	(Berinert OR CSL480 OR Cinryze OR C1-INH-nf OR "C1-esterase-inhibitor" OR "C1INH" OR "C1-INH") AND (Placebo OR "Best Supportive Care" OR BSC)
<b>Suchstrategie</b>	
<b>Treffer</b>	64 Treffer für 35 Studien

#### Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.



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

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

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

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund <sup>1</sup>
1	Euctr, B. G. 2018. A clinical trial to assess 2 different doses of BCX7353 compared to placebo as an oral treatment for the prevention of attacks in people with HAE.	Duplikat von EU-CTR Registereintrag [17]
2	Hwang, J. R., Hwang, G., Johri, A. & Craig, T. 2019. Oral plasma kallikrein inhibitor BCX7353 for treatment of hereditary angioedema. <i>Immunotherapy</i> , 11, 1439-44.	A7 Publikationstyp
3	Jprn, U. 2018, A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema.	Duplikat von ICTRP Registereintrag [21]
4	Nct 2018, Efficacy and Safety Study of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in HAE.	Duplikat von Clinicaltrials.gov Registereintrag [16]
5	Nct 2019, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of HAE Attacks in Japan.	Duplikat von Clinicaltrials.gov Registereintrag [20]
6	Wedner, H. J., Aygoren-Pursun, E., Bernstein, J., Craig, T., Gower, R., Jacobs, J. S., Johnston, D. T., Lumry, W., Zuraw, B. L., Best, J. M., Iocca, H. A., Murray, S. C., Desai, B., Nagy, E., Sheridan, W. P. & Kiani-Alikhan, S. 2021. Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Berotralstat (BCX7353) as an Oral Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema: Results of APeX-2 Through 48 Weeks (Part 2). <i>The journal of allergy and clinical immunology. In practice</i> .	A5 Studiendesign

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nr.	Volltext	Ausschlussgrund <sup>1</sup>
1	Bernstein, J. A., Li, H. H., Craig, T. J., Manning, M. E., Lawo, J. P., Machnig, T., Krishnarajah, G. & Fridman, M. 2019. Indirect comparison of intravenous vs. subcutaneous C1-inhibitor placebo-controlled trials for routine prevention of hereditary angioedema attacks. <i>Allergy, Asthma and Clinical Immunology</i> , 15.	A5 Studiendesign
2	Bork, K. 2014. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema. <i>Immunotherapy</i> , 6, 533-51	A7 Publikationstyp
3	Lumry, W., Templeton, T., Omert, L. & Levy, D. 2020. Advances in Hereditary Angioedema: The Prevention of Angioedema Attacks With Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy. <i>Journal of infusion nursing : the official publication of the Infusion Nurses Society</i> , 43, 134-45.	A7 Publikationstyp
4	Lumry, W. R., Martinez-Saguer, I., Yang, W. H., Bernstein, J. A., Jacobs, J., Moldovan, D., Riedl, M. A., Johnston, D. T., Li, H. H., Tang, Y., Schranz, J., Lu, P., Vardi, M., Farkas, H. & group, S. s. 2019. Fixed-Dose Subcutaneous C1-Inhibitor Liquid for Prophylactic Treatment of C1-INH-HAE: SAHARA Randomized Study. <i>The journal of allergy and clinical immunology. In practice</i> , 7, 1610-8.e4.	A2 Intervention
5	Mendivil, J., Malmenäs, M., Haeussler, K., Hunger, M., Jain, G. & Devercelli, G. 2021. Indirect Comparison of Lanadelumab and Intravenous C1-INH Using Data from the HELP and CHANGE Studies: Bayesian and Frequentist Analyses. <i>Drugs in R and D</i> .	A5 Studiendesign
6	Nct 2009. C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Prevention of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01005888">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01005888</a> .	Duplikat von Clinicaltrials.gov Registereintrag [26]
7	Nct 2013. A Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01912456">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01912456</a> .	Duplikat von Clinicaltrials.gov Registereintrag [31]

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
clinicaltrials.gov					
1	Nct04428632	Oral Berotralstat Expanded Access Program	2020	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04428632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04428632</a>	A5
2	Nct02448264	First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BCX7353 in Healthy Western and Japanese Volunteers	2015	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448264">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448264</a>	A1
3	Nct02819102	An Open-label Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of BCX7353 on Cytochrome P450 Enzyme Activity Using Probe Substrates	2016	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819102">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819102</a>	A1; A2; A3; A5; A6
4	Nct02870972	Efficacy and Safety of BCX7353 to Prevent Angioedema Attacks in Subjects With Hereditary Angioedema	2016	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870972</a>	A6
5	Nct03202784	A Relative Bioavailability Study of Two Formulations of BCX7353	2017	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202784</a>	A1; A2; A3; A5; A6
6	Nct03240133	Study of BCX7353 as a Treatment for Attacks of Hereditary Angioedema	2017	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03240133">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03240133</a>	A1; A2; A6
7	Nct03136237	A Drug-Drug Interaction Study to Evaluate Drug Transporter Interactions	2017	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136237">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136237</a>	A1; A2; A5; A6
8	Nct03485911	Efficacy and Safety Study of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in HAE	2018	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485911</a>	E <sup>1</sup>

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

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
9	Nct03472040	A Long Term Safety Study of BCX7353 in Hereditary Angioedema	2018	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472040</a>	A5
10	Nct03873116	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of HAE Attacks in Japan	2019	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873116</a>	E <sup>1</sup>
<b>EU-CTR</b>					
1	2017-003966-29	A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema	2017	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29</a>	E <sup>1</sup>
2	2015-003923-74	A randomized, double-blind, 4 week, placebo-controlled, dose-ranging, parallel-group study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of BCX7353 as a preventative treatment to reduce the frequency of attacks in subjects with hereditary angioedema	2015	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003923-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003923-74</a>	A6
3	2016-001272-29	A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BCX7353 as a preventative treatment to reduce the frequency of attacks in subjects with hereditary angioedema	2016	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001272-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001272-29</a>	A6
4	2017-003281-27	An Open-Label study to Evaluate the Long-Term Safety of Daily Oral BCX7353 in subjects with Type I and II Hereditary Angioedema	2017	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003281-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003281-27</a>	A5
5	2016-001424-55	A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of single doses of BCX7353 as an acute attack treatment in subjects with hereditary angioedema	2017	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001424-55">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001424-55</a>	A1; A2; A6

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
<b>ICTRP</b>					
1	Eucctr2015-003923-74-Hu	A placebo controlled trial of of three doses of BCX7353 to evaluate the safety and efficacy in the prevention of attacks in patients with HAE	2015	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003923-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003923-74</a>	A6
2	Eucctr2015-003923-74-Gb	A placebo controlled trial of of three doses of BCX7353 to evaluate the safety and efficacy in the prevention of attacks in patients with HAE	2015	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003923-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003923-74</a>	A6
3	Eucctr2016-001272-29-Gb	BCX7353 for the prevention of HAE attacks	2016	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001272-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001272-29</a>	A6
4	Eucctr2017-003281-27-Es	Long Term Safety Study of BCX7353 in HAE	2017	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003281-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003281-27</a>	A5
5	Eucctr2017-003281-27-De	Long Term Safety Study of BCX7353 in HAE	2017	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003281-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003281-27</a>	A5
6	Eucctr2016-001424-55-At	A study in patients to assess the effectiveness, safety and patient tolerability of different doses of BCX7353 to treat acute HAE attacks compared to placebo	2017	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001424-55">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001424-55</a>	A1; A2; A6
7	Eucctr2016-001424-55-Dk	A study in patients to assess the effectiveness, safety and patient tolerability of different doses of BCX7353 to treat acute HAE attacks compared to placebo	2017	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001424-55">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001424-55</a>	A1; A2; A6

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
8	Euctr2017-003966-29-Dk	A clinical trial to assess 2 different doses of BCX7353 compared to placebo as an oral treatment for the prevention of attacks in people with HAE	2018	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29</a>	E <sup>1</sup>
9	Euctr2017-003966-29-Fr	A clinical trial to assess 2 different doses of BCX7353 compared to placebo as an oral treatment for the prevention of attacks in people with HAE	2018	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29</a>	Duplikat
10	Euctr2017-003966-29-Ie	A clinical trial to assess 2 different doses of BCX7353 compared to placebo as an oral treatment for the prevention of attacks in people with HAE	2018	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29</a>	Duplikat
11	Euctr2017-003966-29-Bg	A clinical trial to assess 2 different doses of BCX7353 compared to placebo as an oral treatment for the prevention of attacks in people with HAE	2018	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29</a>	Duplikat
12	Nct02448264	First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BCX7353 in Healthy Western and Japanese Volunteers	2015	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02448264">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02448264</a>	A1; A6
13	Nct02819102	An Open-label Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of BCX7353 on Cytochrome P450 Enzyme Activity Using Probe Substrates	2016	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02819102">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02819102</a>	A1; A2; A3; A5; A6
14	Nct03202784	A Relative Bioavailability Study of Two Formulations of BCX7353	2017	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03202784">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03202784</a>	A1; A2; A5; A6
15	Nct03136237	A Drug-Drug Interaction Study to Evaluate Drug Transporter Interactions	2017	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03136237">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03136237</a>	A5; A6
16	Nct03485911	Efficacy and Safety Study of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in HAE	2018	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03485911">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03485911</a>	E <sup>1</sup>

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

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
17	Nct03873116	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of HAE Attacks in Japan	2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03873116">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03873116</a>	E <sup>1</sup>
18	Nct04428632	Oral Berotralstat Expanded Access Program	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04428632">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04428632</a>	A5; A6
19	Jprn-Umin000034869	A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema	2018	<a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039604">https://upload.umin.ac.jp/cgi-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039604</a>	E <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Eine abweichende Vergleichstherapie ist für die Bewertung des medizinischen Nutzens kein Ausschlussgrund. Nur für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens greift dieses Ausschlusskriterium.

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
<b>clinicaltrials.gov</b>					
1	Nct04618211	Dose-ranging Study of Oral PHA-022121 for Acute Treatment of Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema	2021	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04618211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04618211</a>	A1
2	Nct00262301	Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema	2004	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262301</a>	A1
3	Nct00225147	Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute Attacks in Patients With Hereditary Angioedema	2005	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00225147">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00225147</a>	A1
4	Nct01188564	Efficacy, Safety and Immunogenicity Study of Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute HAE Attacks	2011	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188564">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188564</a>	A1
5	Nct02247739	A Phase 2 HAE Prophylaxis Study With Recombinant Human C1 Inhibitor	2014	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247739</a>	A2
6	Nct00168103	Human C1 Esterase Inhibitor (C1-INH) in Subjects With Acute Abdominal or Facial Hereditary Angioedema (HAE) Attacks	2005	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168103">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168103</a>	A1

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

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
7	Nct01912456	A Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema	2013	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912456</a>	E
8	Nct03221842	Efficacy and Safety of Human Plasma-derived C1-esterase Inhibitor as add-on to Standard of Care for the Treatment of Refractory Antibody Mediated Rejection (AMR) in Adult Renal Transplant Recipients	2017	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221842">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221842</a>	A1
9	Nct03712228	A Study to Investigate CSL312 in Subjects With Hereditary Angioedema (HAE)	2018	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712228</a>	A2
10	Nct04656418	CSL312 (Garadacimab) in the Prevention of Hereditary Angioedema Attacks	2021	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04656418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04656418</a>	A2
11	Nct02134314	C1INH Inhibitor Preoperative and Post Kidney Transplant to Prevent DGF & IRI	2014	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134314</a>	A1
12	Nct04696146	Berinert (C1INH) vs Placebo for DGF/IRI	2021	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04696146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04696146</a>	A1
13	Nct04489160	Complement Inhibition: Attacking the Overshooting Inflammation @Fter Traumatic Brain Injury	2020	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04489160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04489160</a>	A1
14	Nct04705831	Study to Evaluate the Benefit of RUCONEST in Improving Neurological Symptoms in Post COVID-19 Infection	2020	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04705831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04705831</a>	A1
15	Nct02251041	Combined Drug Approach to Prevent Ischemia-reperfusion Injury During Transplantation of Livers (CAPITL)	2014	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251041">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251041</a>	A1
16	Nct01843530	Randomized, Double-blind, Two Arms, Multicenter, Phase III Study of Berinert for Treatment of ACE Induced Angioedema	2013	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01843530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01843530</a>	A1
17	Nct03051698	C1-inhibitor in Allergic ASThma Patients	2016	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051698</a>	A1



Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
18	Nct00097695	Subcutaneous Treatment With Icatibant for Acute Attacks of Hereditary Angioedema	2004	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097695">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097695</a>	A1
19	Nct00289211	C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Treatment of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks	2005	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289211</a>	A1
20	Nct01005888	C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Prevention of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks	2009	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005888">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005888</a>	E
21	Nct01147302	A Pilot Study to Evaluate the Use of C1 Esterase Inhibitor (Human) in Patients With Acute Antibody-Mediated Rejection	2010	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147302">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01147302</a>	A1
22	Nct02584959	Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1 Esterase Inhibitor for the Prevention of Angioedema Attacks in Adolescents and Adults With Hereditary Angioedema	2015	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584959</a>	A2
23	Nct02663687	Phase 1 Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor in Healthy Adult Subjects	2016	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663687</a>	A1
24	Nct02547220	A Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cinryze® for the Treatment of Acute Antibody-mediated Rejection in Participants With Kidney Transplant	2016	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547220">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547220</a>	A1
25	Nct04206605	Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor (C1-INH)	2020	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04206605</a>	A2
26	Nct01134510	Safety & Tolerability of Berinert® (C1 Inhibitor) Therapy to Prevent Rejection	2011	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134510">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134510</a>	A1
27	Nct01694381	Research Into the Effect of a Clot-dissolving Agent and Its Inhibitor	2012	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01694381</a>	A1

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

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
28	Nct02869347	Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor in the Prevention of Contrast-induced Nephropathy in High-risk Subjects	2017	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869347">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02869347</a>	A1
29	Nct03791476	RUCONEST® as a Therapeutic Strategy to Reduce the Incidence of Delayed Graft Function	2019	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03791476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03791476</a>	A1
30	Nct02435732	CINRYZE as a Donor Pre-treatment Strategy in Kidney Recipients of KDPI>60%	2020	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435732</a>	A1
31	Nct01151735	C1-INH Compared to Placebo at the Time of Prodromal Symptoms for Hereditary Angioedema (HAE) Exacerbation	2010	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151735</a>	A1
32	Nct00785018	In Vivo Effects of C1-esterase Inhibitor on the Innate Immune Response During Human Endotoxemia	2008	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00785018">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00785018</a>	A1
33	Nct01766414	In Vivo Effects of C1-esterase Inhibitor on the Innate Immune Response During Human Endotoxemia - VECTOR II	2013	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766414">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01766414</a>	A1
34	Nct01275976	Effect of C1-esterase Inhibitor on Systemic Inflammation in Trauma Patients With a Femur or Pelvic Fracture	2012	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01275976</a>	A1
<b>EU-CTR</b>					
1	2017-003966-29	A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema	2017	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003966-29</a>	A2
2	2013-002319-82	A Phase 2a double-blind placebo-controlled 2-period crossover study to evaluate the safety and efficacy of BCX4161 as a prophylactic treatment to reduce the frequency of attacks in subjects with hereditary angioedema	2013	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002319-82">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002319-82</a>	A2
3	2014-002655-26	OPuS-2 A multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of BCX4161 for 12 weeks as an oral prophylaxis treatment for attacks of hereditary angioedema.	2015	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002655-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002655-26</a>	A2

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
4	2015-003923-74	A randomized, double-blind, 4 week, placebo-controlled, dose-ranging, parallel-group study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of BCX7353 as a preventative treatment to reduce the frequency of attacks in subjects with hereditary angioedem	2015	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003923-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003923-74</a>	A2
5	2016-001272-29	A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, parallel-group study to evaluate the efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BCX7353 as a preventative treatment to reduce the frequency of attacks in subjects with hereditary angioede	2016	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001272-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001272-29</a>	A2
6	2016-001424-55	A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of single doses of BCX7353 as an acute attack treatment in subjects with hereditary angioedema	2017	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001424-55">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001424-55</a>	A1
7	2005-003819-71	EDEMA3: Evaluation of DX-88's Effects in Mitigating Angioedema A double-blind, placebo-controlled study followed by a repeat dosing phase to assess the efficacy and safety of DX-88 (ecombinant plasma kallikrein inhibitor) for the treatment of acute attacks of Hereditary Angioedema	2006	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003819-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003819-71</a>	A2
8	2015-003943-20	HELP Study™: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study to Evaluate DX 2930 For Long-Term Prophylaxis Against Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE)	2016	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003943-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003943-20</a>	A2
9	2019-001703-20	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema with Normal C1-Inhibitor (C1-INH) and Acquired Angioedema (AAE) Due to C1-INH Deficiency	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20</a>	A2

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
10	2013-000916-10	A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study to evaluate the clinical efficacy and safety of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema	2013	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000916-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000916-10</a>	E
11	2004-001186-17	Human pasteurized C1 esterase inhibitor concentrate (CE1145) in subjects with congenital C1-INH deficiency and acute abdominal or facial HAE attacks	2005	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001186-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001186-17</a>	A1
12	2012-000441-12	A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the safety and effect of Cinryze (C1 Esterase Inhibitor (Human)) for the treatment of acute antibody-mediated rejection in recipients of donor-sensitized kidney transplants.	2012	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000441-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000441-12</a>	A1
13	2019-001044-22	A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Phase 2a Study to Assess the Clinical Efficacy of ISIS 721744, a Second Generation Ligand Conjugated Antisense Inhibitor of Prekallikrein, in Patients with Hereditary Angioedema	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001044-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001044-22</a>	A2
14	2009-015606-19	A Phase III Randomized Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study of Icatibant for Subcutaneous Injection in Patients with Acute Attacks of Hereditary Angioedema (HAE)	2010	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015606-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015606-19</a>	A1
15	2018-004489-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II, cross-over clinical trial evaluating the efficacy and safety of KVD900, an oral plasma kallikrein inhibitor, in the on-demand treatment of angioedema attacks in adult subjects with hereditary angioedema type I or II	2019	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004489-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004489-32</a>	A1

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
16	2020-000140-58	Complement Inhibition: Attacking the Overshooting Inflammation @fter Traumatic Brain Injury - A phase II trial on the safety and efficacy of C1 esterase inhibitor Cinryze for the acute management of severe traumatic brain injury	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000140-58">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000140-58</a>	A1
17	2020-003918-12	An Open-label Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of CSL312 (Garadacimab) in the Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003918-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003918-12</a>	A2, A5
18	2017-000348-17	A Double-blind, Randomized-Withdrawal, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Human Plasma-Derived C1-esterase Inhibitor as Add-on to Standard of Care for the Treatment of Refractory Antibody Mediated Rejection in Adult Renal Transplant Recipients	2017	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000348-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000348-17</a>	A1
19	2018-000605-24	A multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy, pharmacokinetics, and safety of CSL312 in subjects with hereditary angioedema	2018	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000605-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000605-24</a>	A2
20	2020-000570-25	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm study to investigate the efficacy and safety of subcutaneous administration of CSL312 (garadacimab) in the prophylactic treatment of hereditary angioedema	2021	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000570-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000570-25</a>	A2
21	2012-001670-28	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE) Induced Angioedema BERINERT Randomized, double-blind, two arms, multicenter, Phase III study of Berinert for treatment of ACE induced Angioedema	2013	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001670-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001670-28</a>	A1
22	2005-000206-31	A randomized, placebo-controlled, double-blind Phase III study of the efficacy and safety of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of acute attacks in patients with hereditary angioedema	2004	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000206-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000206-31</a>	A1

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
23	2011-000049-19	A Phase IIIb randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension evaluating the efficacy, safety and immunogenicity of recombinant human C1 inhibitor for the treatment of acute attacks of angioedema in patients with HAE	2011	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000049-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000049-19</a>	A1
24	2020-003445-11	A Phase II, double-blind, placebo-controlled, Randomized, cross-over, dose-ranging study of oral PHA-022121 for Acute treatment of angioedema attacks in Patients with hereditary angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency type I and	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003445-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003445-11</a>	A1
25	2011-002222-46	In vivo effects of C1-esterase inhibitor on innate immune response during endotoxemia in human - VECTOR-II study A randomized controlled pilot study	2013	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002222-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002222-46</a>	A1
26	2015-000726-11	A randomized double-blind placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of Cinryze® (C1 esterase inhibitor human ) for the treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant patients	2016	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000726-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000726-11</a>	A1
27	2015-002478-19	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Two-period, Three-sequence, Partial Crossover Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of 2000 IU of C1 Esterase Inhibitor [Human] Liquid for Injection for the Prevention of Angioedema Attacks in Adolescents and Adults with Hereditary Angioedema	2016	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002478-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002478-19</a>	A2
<b>ICTRP</b>					
1	Euctr2017-003539-12-Es	A study to determine the safety and effectiveness of study drug BIVV009 in patients with Primary Agglutinin Disease without recent history of blood transfusions	2017	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003539-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003539-12</a>	A1

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
2	Euctr2017-000348-17-Gb	Efficacy and safety of human plasma-derived C1-esterase inhibitor as add-on to standard of care for the treatment of refractory antibody mediated rejection (AMR) in adult renal transplant recipients	2017	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000348-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000348-17</a>	A1
3	Euctr2017-000348-17-Be	Efficacy and safety of human plasma-derived C1-esterase inhibitor as add-on to standard of care for the treatment of refractory antibody mediated rejection (AMR) in adult renal transplant recipients	2017	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000348-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000348-17</a>	A1
4	Nct01912456	A Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1-esterase Inhibitor in the Prevention of Hereditary Angioedema	2013	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01912456">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01912456</a>	E
5	Nct03221842	Efficacy and Safety of Human Plasma-derived C1-esterase Inhibitor as add-on to Standard of Care for the Treatment of Refractory Antibody Mediated Rejection (AMR) in Adult Renal Transplant Recipients	2017	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03221842">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03221842</a>	A1
6	Nct02134314	C1INH Inhibitor Preoperative and Post Kidney Transplant to Prevent DGF & IRI	2014	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02134314">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02134314</a>	A1
7	Nct04696146	Beriner (C1INH) vs Placebo for DGF/IRI	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04696146">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04696146</a>	A1
8	Euctr2020-002225-29-Fr	Evaluation of the effects of bradykinin antagonists on pulmonary manifestations of COVID-19 infections.	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002225-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002225-29</a>	A1
9	Nct04705831	Study to Evaluate the Benefit of RUCONEST in Improving Neurological Symptoms in Post COVID-19 Infection	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04705831">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04705831</a>	A1

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
10	Euctr2008-000071-25-De	Open-Label, Multicenter Study to Evaluate Safety, Local Tolerability, Convenience, and Efficacy of a Self-Administered Subcutaneous Formulation of Icatibant for the Treatment of Acute Attacks of Hereditary Angioedema - EASSI - Evaluation of the Safety of Self-administration with Icatibant	2009	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000071-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000071-25</a>	A1
11	Euctr2020-000140-58-NI	Cinryze for the acute management of severe traumatic brain injury	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000140-58">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000140-58</a>	A1
12	N18387	Complement Inhibition: Attacking the Overshooting Inflammation after Traumatic Brain Injury	2020	<a href="https://trialregister.nl/trial/8387">https://trialregister.nl/trial/8387</a>	A1
13	Euctr2012-001670-28-De	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE) Induced Angioedema, Randomized, double-blind, two arms, multicenter, Phase III study of Berinert for treatment of ACE induced Angioedema	2012	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001670-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001670-28</a>	A1
14	Nct04618211	Dose-ranging Study of Oral PHA-022121 for Acute Treatment of Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04618211">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04618211</a>	A1
15	Nct01151735	C1-INH Compared to Placebo at the Time of Prodromal Symptoms for Hereditary Angioedema (HAE) Exacerbation	2010	<a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01151735">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01151735</a>	A1
16	Nct01188564	Efficacy, Safety and Immunogenicity Study of Recombinant Human C1 Inhibitor for the Treatment of Acute HAE Attacks	2010	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01188564">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01188564</a>	A1
17	Nct01766414	In Vivo Effects of C1-esterase Inhibitor on the Innate Immune Response During Human Endotoxemia - VECTOR II	2013	<a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01766414">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01766414</a>	A1
18	Nct00289211	C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Treatment of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks	2006	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00289211">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00289211</a>	A1
19	Nct01005888	C1 Esterase Inhibitor (C1INH-nf) for the Prevention of Acute Hereditary Angioedema (HAE) Attacks	2009	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01005888">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01005888</a>	E



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

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
20	Nct00912093	A Study of Icatibant in Patients With Acute Attacks of Hereditary Angioedema (FAST-3)	2009	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00912093">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00912093</a>	A1
21	Nct01147302	A Pilot Study to Evaluate the Use of C1 Esterase Inhibitor (Human) in Patients With Acute Antibody-Mediated Rejection	2010	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01147302">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01147302</a>	A1
22	Nct02663687	Phase 1 Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor in Healthy Adult Subjects	2015	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02663687">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02663687</a>	A1
23	Nct02584959	Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneously Administered C1 Esterase Inhibitor for the Prevention of Angioedema Attacks in Adolescents and Adults With Hereditary Angioedema	2015	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02584959">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02584959</a>	A2
24	Nct02547220	A Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cinryze® for the Treatment of Acute Antibody-mediated Rejection in Participants With Kidney Transplant	2015	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02547220">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02547220</a>	A1
25	Nct04206605	Efficacy and Safety of Lanadelumab for Prevention Against Acute Attacks of Non-histaminergic Angioedema With Normal C1-Inhibitor (C1-INH)	2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04206605">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04206605</a>	A1
26	Euctr2010-024327-24-NI	Effect of C1-esterase inhibitor on systemic inflammation in trauma patients with a femur fracture. - CAESAR Study	2011	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024327-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024327-24</a>	A1
27	Euctr2004-001186-17-Hu	Human pasteurized C1 esterase inhibitor concentrate (CE1145) in subjects with congenital C1-INH deficiency and acute abdominal or facial HAE attacks - C1-INH HAE study	2005	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001186-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001186-17</a>	A1
28	Euctr2014-005611-16-NI	Effect of Intravenous Administration of C1-inhibitor on Inflammation and Coagulation after Bronchial Instillation of House Dust Mite Allergen and Lipopolysaccharide in Allergic Asthma Patients	2015	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005611-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005611-16</a>	A1

Nr.	Kennnummer	Titel	Jahr	URL	Entscheidung
29	Eucr2019-001703-20-PI	A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20</a>	A2
30	Eucr2019-001703-20-Hu	A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20</a>	A2
31	Eucr2019-001703-20-De	A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20</a>	A2
32	Eucr2019-001703-20-Gb	A clinical study to assess the efficacy and safety of Lanadelumab to prevent episodes of severe swelling in adolescents and adults	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001703-20</a>	A2
33	Eucr2015-002478-19-De	Study to determine the efficacy and safety of C1 Esterase Inhibitor liquid for injection compared to placebo in the prevention of Angioedema attacks in adolescents and adults with hereditary angioedema.	2015	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002478-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002478-19</a>	A2
34	Nct02869347	Recombinant Human C1 Esterase Inhibitor in the Prevention of Contrast-induced Nephropathy in High-risk Subjects	2016	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02869347">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02869347</a>	A1
35	Nct02435732	CINRYZE as a Donor Pre-treatment Strategy in Kidney Recipients of KDPI	2015	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02435732">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02435732</a>	A1

#### Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-126 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-126 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie APeX-2

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei oralen Dosierungen von Berotralstat in der Prävention von Attacken bei Patienten mit HAE im Vergleich zu Placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Teil 1:</b> Verblindete kontrollierte Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken), Tag 1 bis 168 (Woche 24); RCT-Phase</li> <li>• <b>Teil 2:</b> Verblindete Evaluierung der Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und Prüfarzt-bestätigte HAE-Attacken), Woche 24 bis 48</li> <li>• <b>Teil 3:</b> Offene Langzeitevaluierung der Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen), Woche 48 bis zu Woche 204 (Woche 144 in den USA)</li> </ul> <p><u>Primäres Studienziel (Teil 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Wirksamkeit von prophylaktisch eingesetztem Berotralstat (QD) in den Dosierungen 110 mg und 150 mg über 24 Wochen bei Patienten mit HAE im Vergleich zu Placebo</li> </ul> <p><u>Sekundäre Studienziele (Teil 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Berotralstat (110 mg und 150 mg) QD über 24 Wochen</li> <li>• Beurteilung der Effekte von Berotralstat auf die Krankheitsaktivität und Charakteristik der HAE-Attacken</li> <li>• Bewertung der Effekte von Berotralstat auf die Lebensqualität</li> <li>• Charakterisierung der pharmakodynamischen Effekte von Berotralstat</li> </ul> <p><u>Primäres Studienziel (Teil 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Langzeitsicherheit- und Verträglichkeit von Berotralstat (110 mg und 150 mg) QD über den Behandlungszeitraum von Woche 24 bis 48 bei Patienten mit HAE</li> </ul> <p><u>Sekundäre Studienziele (Teil 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Wirksamkeit (z. B. HAE-Attackenhäufigkeit über die Zeit) von Berotralstat über den Behandlungszeitraum von Woche 24 bis 48</li> <li>• Bewertung der QoL und HAE-Krankheitsaktivität über einen Behandlungszeitraum von Woche 24 bis 48 mit Berotralstat</li> <li>• Bewertung der Patientenzufriedenheit mit Berotralstat über einen Behandlungszeitraum von Woche 24 bis 48</li> </ul> <p><u>Primäres Studienziel (Teil 3):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Langzeitsicherheit- und Verträglichkeit von Berotralstat (150 mg) QD über den Behandlungszeitraum von Woche 48 bis zu Woche 240 (Woche 144 in den USA) bei Patienten mit HAE</li> </ul> <p><u>Sekundäre Studienziele (Teil 3):</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Wirksamkeit (z. B. HAE-Attackenfrequenz über die Zeit) von Berotralstat über den Behandlungszeitraum von Woche 48 bis zu Woche 240 (Woche 144 in den USA)</li> <li>• Bewertung der QoL und HAE-Krankheitsaktivität über einen Behandlungszeitraum von Woche 48 bis zu Woche 240 (Woche 144 in den USA) mit Berotralstat</li> <li>• Bewertung der Patientenzufriedenheit mit Berotralstat über einen Behandlungszeitraum von Woche 48 bis zu Woche 240 (Woche 144 in den USA)</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte parallele Phase-III-Studie</p> <p>Die Studie besteht aus einer maximal 10-wöchigen Screening Phase inklusive einer 14- bis 56-tägigen prospektiven HAE-Attacken Run-In Phase, um die Eignung für die Studie festzustellen. Im Anschluss erfolgt für den Teil 1 (Tag 1 bis Woche 24 [Tag 168]) der Studie eine verblindete Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 (Berotralstat 110 mg, Berotralstat 150 mg, Placebo)</p> <p>Vor Beginn des Teil 2 (Woche 24 bis 48) erfolgt eine zweite verblindete Randomisierung der Behandlungsgruppe 3 (Placebo) vor Teil 2 in Berotralstat 110 mg oder Berotralstat 150 mg im Verhältnis 1:1. Patienten der Behandlungsgruppen 1 (Berotralstat 110 mg) oder Behandlungsgruppe 2 (Berotralstat 150 mg) verbleiben verblindet auf der ursprünglich randomisierten Studienmedikation.</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen von Teil 1 werden bei einer besseren Wirksamkeit ohne größere Sicherheitsrisiken bei der 150 mg Dosierung alle Patienten zu oder nach der Visite zu Woche 48 die Dosierung von 150 mg Berotralstat erhalten (Teil 3), unabhängig von der initialen Behandlungszuordnung. Die Patienten werden Berotralstat 150 mg als Open-Label erhalten. Teil 3 ist eine offene Langzeitsicherheitsphase von Woche 48 bis zu Woche 240 (Woche 144 in den USA).</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Originalprotokoll vom 21.11.2017 wurde dreimal geändert. Da die zweite Änderung vom 11.09.2019, sowie die dritte Änderung vom 10.02.2020 keinen Einfluss auf die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil 1 hat, wird diese hier nicht dargestellt.</p> <p><b>Änderung 1 (Protokoll Version 2.0, 11. Oktober 2018) in der geplanten Analyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Teil 1 wurde im Protokoll angegeben, dass die Erhebung von Wirksamkeitsendpunkten für den gesamten Dosierungszeitraum beginnend mit Tag 1 und für den effektiven Therapiezeitraum beginnend mit Tag 8 durchgeführt werden sollten. Im SAP wurde eine reduzierte Anzahl von Anzeigen für den effektiven Therapiezeitraum ausgewählt.</li> <li>• Im Protokoll wurde die PP Population ursprünglich als Teil der ITT Population definiert. Die PP Population wurde als</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Teil der Safety Population definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durch einen Fehler in der Gleichung für das IxRS war die Attackenrate zu Baseline beim Screening zum Zweck der Stratifizierung leicht höher als diese sein sollte, da der Nenner nicht die „+ 1“ beinhaltete, wodurch die Anzahl der Tag beim Screening um einen Tag unterschätzt wurde. Zum Zwecke der Analyse wurde die Attackenrate zu Baseline mittels der beabsichtigten Gleichung wie im SAP beschrieben neu berechnet.</li> <li>• Teil 1 endet zum Zeitpunkt der ersten Dosis in Teil 2.</li> <li>• Die Stichprobengröße wurde von 32 auf 40 Patienten erhöht, um mögliche Studienaussteiger zu erfassen. Initiale Schätzungen zur Stichprobengröße ließen keine Studienaussteiger zu.</li> <li>• Durch den schnellen Studieneinschluss, welcher die geplante Stichprobengröße noch vor der geplanten Neuabschätzung der Stichprobengröße (50 % der Patienten erreichen Woche 24) überschritt, wurde keine Neuabschätzung der Stichprobengröße durchgeführt.</li> </ul> <p>Änderungen des SAP zur Teil 1 Analyse umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Gleichung zur Berechnung des WPAI Verlust der Arbeitsproduktivität (SAP 6.7.6.3) wurde korrigiert („Q10“ wurde zu „10“ geändert). Die Gleichung für die Reduktion der Attackenrate gegenüber Placebo (SAP 8.6.1) wurde mit 100 % multipliziert und als prozentuale Reduktion anstelle eines Anteils angegeben.</li> <li>• Analyse von PD-Daten schließt, wie in der PD-Datenübertragungsvereinbarung festgelegt, hämolysierte Proben aus.</li> <li>• Die Berechnung der Einhaltung der Therapie wurde angepasst, um zusätzlich sowohl eine Berechnung pro Visite als auch für Teil 1 im Allgemeinen aufzunehmen.</li> <li>• Eine Definition für laryngeale Attacken wurde hinzugefügt und die Anzahl an laryngealen Attacken, die während des Teil 1 aufgetreten sind, wurde zusammengefasst. Laryngeale Attacken wurden als Attacken definiert welche eine sichtbare Schwellung im Mund/an der Zunge/an den Lippen aufwiesen, oder eines der folgenden Symptome für eine innere Schwellung aufwiesen: Kloß im Hals („Engegefühl“), Schluckbeschwerden, Stimmveränderung oder Atembeschwerden.</li> <li>• Für die PP Population wurde eine Definition hinzugefügt, dass ein Patient, basierend auf der Kapselanzahl, mindestens eine Einhaltung der Therapie von &gt; 85 % aufweisen musste.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Männlich oder nicht schwangere, nicht stillende Frauen <math>\geq 18</math> Jahre (Hauptstudie) oder <math>\geq 12</math> bis 17 Jahre alt (Substudie).</li> <li>- In der Lage, eine Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren zum Zeitpunkt des</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screenings müssen in der Lage sein, ein Einverständnisformular zu lesen, zu verstehen und zu unterschreiben, dies gilt zusätzlich zu einer unterschriebenen Einwilligungserklärung der Bezugsperson.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient wiegt <math>\geq 40</math> kg.</li> <li>- Klinische Diagnose von HAE Typ 1 oder Typ 2 definiert während des Screenings als ein Funktionslevel <math>&lt; 50</math> % von C1-INH und ein C4-Spiegel <math>&lt; LLN</math> des Referenzbereichs. In Abwesenheit eines niedrigen C4-Wertes aufgezeichnet während einer interkritischen Periode (z. B. hat der Patient keine HAE-Attacke) ist einer der folgenden Aspekte für die Bestätigung des HAE zulässig: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Eine während der Screeningphase bekannt gewordene oder wahrscheinlich mit HAE Typ 1 oder Typ 2 assoziierte SERPING-1 Mutation.</li> <li>b. Bestätigte Familiengeschichte einer C1-INH Defizienz.</li> <li>c. Während einer HAE-Attacke innerhalb des Screenings erneut getesteter C4-Wert mit einem Resultat <math>&lt; LLN</math>.</li> </ul> </li> </ul> <p>Patienten mit einem C1-INH Funktionslevel <math>\geq 50</math> % jedoch <math>&lt; LLN</math>, einer während der Screeningphase bekannten oder wahrscheinlich mit HAE Typ 1 oder Typ 2 assoziierten SERPING-1 Mutation ODER einem wiederholten C1-INH Funktionslevel <math>&lt; 50</math> % werden als akzeptabel für den Studieneinschluss angesehen.</p> <p>Wenn ein Patient einen normalen C4-Wert während des Screenings hat und eine Familiengeschichte einer C1-INH Defizienz als HAE-Diagnose zum Studieneinschluss geltend machen möchte, sollte der Prüfarzt die Diagnose in einer Akte basierend auf der persönlichen Erfahrung (z. B. ist ein Verwandter des Screening-Patienten ebenfalls Patient der Prüfarztes/der Praxis) oder des medizinischen Personals, von welchem der Verwandte aufgrund seiner HAE-Erkrankung behandelt wird, festhalten. Die vorherige Labordokumentation des Verwandten sollte nicht in den Akten hinterlegt werden.</p> <p>Wenn ein Patient einen normalen C4-Wert während des Screenings hat und dieser anschließend während einer HAE-Attacke getestet wird, muss dieser Wert weniger als die LLN betragen, um eine HAE-Diagnose für den Einschluss zu bestätigen. Ein normaler C4-Wert während einer Attacke schließt diesen Patienten von der Studie aus.</p> <p>Für Patienten mit einem normalen C4-Wert während des Screenings sind historische SERPING-Analysen nicht für eine Einschlussentscheidung zugelassen. Bekannte mit HAE assoziierte oder wahrscheinlich im Zusammenhang mit HAE stehende Mutationen (z. B. eine unbekannt Mutation innerhalb der aktiven Bindungsregion von C1-INH) werden akzeptiert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zugang und Möglichkeit der Verwendung von einer oder mehreren von den jeweils relevanten verantwortlichen Behörden für die Behandlung von akuten HAE-Attacken zugelassenen Akutmedikationen (Icatibant, aus Plasma gewonnenes C1-INH, Ecallantid oder rekombinantes C1-INH). Cinryze® zur Behandlung einer akuten Behandlung von HAE-Attacken ist in diesem Zusammenhang eine erlaubte Medikation.</li> <li>- Patienten müssen geeignet sein, dass eine Bedarfsmedikation die einzige medizinische Behandlung für ihre HAE-Erkrankung während der Studie ist.</li> <li>- Patienten müssen mindestens 2 HAE-Attacken während der maximal 56-tägigen Run-In Periode von Beginn des Screenings haben, die allen folgenden Kriterien entsprechen: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Die Attacken sind singulär, daher folgt per Definition der Beginn einer neuen Attacke nicht innerhalb von 48 Stunden auf das Ende der vorherigen Attacke.</li> <li>b. Die Attacke musste behandelt werden, brauchte eine ärztliche Versorgung oder wurde basierend auf dem Tagebucheintrag des Patienten als funktionseinschränkend dokumentiert. Kann der Patient seine täglichen Aktivitäten nicht ohne Einschränkungen durchführen (z. B. beschreibt der Patient eine mindestens geringe Einschränkung in seinen täglichen Aktivitäten während der HAE-Attacke), wird dies als funktionseinschränkend definiert.</li> <li>c. Die Attacke muss als Symptom Schwellungen aufweisen. Schwellungen als Symptom beinhalten neben sichtbaren Schwellungen auch Symptome der oropharyngealen und abdominalen Region, welche auf innere Schwellungen hinweisen.</li> <li>d. Die Attacken wurden vom Prüfarzt bestätigt. Patienten werden innerhalb von 2 Werktagen nach der HAE-Attacke kontaktiert und die Attacke sowie jegliche Rückfragen zu im eDiary vermerkten Angaben diskutiert.   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, welche zwei solcher Attacken dokumentieren, können an oder nach Tag 28 der Run-In Periode der Studienmedikation zugeordnet werden; Patienten, welche mindestens drei solcher Attacken dokumentierten, können an oder nach Tag 14 der Run-In Periode der Studienmedikation zugeordnet werden. Unter keinen Umständen darf diese Run-In Voraussetzung hinsichtlich der Attacken gegenüber den Patienten offengelegt werden.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Weibliche Patienten müssen mindestens eine der folgenden Voraussetzungen erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Eine Frau im gebärfähigen Alter (definiert als eine</li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht-menopausale Erwachsene oder Jugendliche, welche keine Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder dokumentierte Funktionsunfähigkeit der Eierstöcke hat) stimmt der Verwendung einer akzeptablen empfängnisverhütenden Methode während der Studie und für 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation zu. Eine oder mehrere der nachfolgenden Methoden sind akzeptabel:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Chirurgische Sterilisation (z. B. bilaterale Eileiterunterbindung oder Vasektomie des männlichen Partners).</li> <li>ii. Einsetzen eines (hormonfreisetzenden) Intrauterinpessar (jederzeit vor oder während des Screenings eingesetzt).</li> <li>iii. Progesteron allein (implantiert oder injiziert) oder orale (nur Norethisteron basierte) hormonale Verhütung assoziiert mit der Verhinderung des Eisprungs, welche mindestens 7 Tage vor Screening begonnen wurde. Hinweis: Desogestrel ist während der Studie nicht erlaubt.</li> <li>iv. Kombinierte (Östrogen und Progesteron beinhaltende) orale, intravaginale oder transdermale hormonelle Verhütung assoziiert mit der Verhinderung des Eisprungs.</li> <li>v. Kondom für Männer oder Frauen mit oder ohne Spermizid.</li> <li>vi. Verwendung einer verschließenden Kappe (Diaphragma, Portio-Kappe) mit Spermizid (Schaum, Gel, Beschichtung, Creme, Suppositorium).</li> </ol> <p>Weibliche Patienten, welche für <math>\leq 2</math> Jahre als postmenopausal gelten und einen FSH-Spiegel von <math>\leq 40</math> mIU/ml aufweisen, müssen während der Studie und für 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation der Verwendung mindestens einer akzeptablen effektiven Methode der Empfängnisverhütung zustimmen (wie oben beschrieben).</p> <p>Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter, welche sich entweder sexuell abstinert erklären oder ausschließlich weibliche Geschlechtspartner haben, müssen keine empfängnisverhütenden Methoden verwenden. Abstinenz wird innerhalb dieser Studie als „Wahre Abstinenz: Wenn dies im Einklang mit der bevorzugten und üblichen Lebenseinstellung des Patienten steht“ definiert.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>b. Weibliche Patienten, welche für <math>&gt; 2</math> Jahre als postmenopausal gelten, oder für <math>\leq 2</math> Jahre als postmenopausal gelten und einen FSH-Spiegel von <math>&gt; 40</math> mIU/ml aufweisen, oder eine Hysterektomie,</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bilaterale Oophorektomie oder dokumentierte Funktionsunfähigkeit der Eierstöcke haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Männliche Patienten müssen für die Dauer der Studie den folgenden Anforderungen nachkommen: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Patienten mit einem weiblichen Partner im gebärfähigen Alter (definiert als <math>\leq 2</math> Jahre postmenopausal oder eine nicht-postmenopausale Frau, welche keine Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder dokumentierte Funktionsunfähigkeit der Eierstöcke hat) müssen mindestens einer akzeptablen effektiven Methode der Empfängnisverhütung zustimmen. Eine oder mehrere der nachfolgenden Methoden sind akzeptabel: <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Chirurgische Sterilisation (z. B. Vasektomie oder bilaterale Eileiterunterbindung des weiblichen Partners).</li> <li>ii. Einsetzen eines (hormonfreisetzenden) Intrauterinpessars.</li> <li>iii. Jegliche Form einer hormonellen Empfängnisverhütung (oral, implantierbar, injizierbar, intravaginal oder transdermal).</li> <li>iv. Verwenden eines Kondoms mit oder ohne Spermizid.</li> <li>v. Partnerin verwendet eine verschließende Kappe (Diaphragma, Portio-Kappe) mit Spermizid (Schaum, Gel, Beschichtung, Creme, Suppositorium).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Männliche Patienten, welche sich sexuell abstinert erklären, werden für diese Studie akzeptiert. Abstinenz wird innerhalb dieser Studie als „Wahre Abstinenz: Wenn dies im Einklang mit der bevorzugten und üblichen Lebenseinstellung des Patienten steht“ definiert.</p> <p>Anmerkung: Verhütung ist nicht länger ein Kriterium für männliche Patienten und ihre weiblichen Partner gemäß Protokoll Version 3.0.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gemäß der Meinung des Prüfarztes wird vom Patienten erwartet, allen für die Studie notwendigen Prozeduren während der Dauer der Studie nachzukommen. Der Patient muss eine angemessene Folgebereitschaft mit allen Studienprozeduren aufweisen, von der Screening-Visite bis zur Randomisierung, einschließlich dem Führen eines Tagesbuchs über HAE-Attacken beginnend mit dem Screening.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jegliche klinisch relevante medizinische oder psychiatrische Erkrankung oder medizinische Vorgeschichte, welche nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors die Fähigkeit des Patienten behindern würde, an der Studie teilzunehmen,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder es zu einem erhöhten Risiko für den Patienten kommen würde, wenn dieser an der Studie teilnähme.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Demenz, veränderter Geisteszustand oder jegliche psychiatrische Erkrankung oder in einer Institution durch eine offizielle oder gerichtliche Anordnung befindlich, welche das Verständnis oder die Erteilung einer Einverständniserklärung oder die Teilnahme an der Studie unmöglich macht.</li> <li>- Voraussichtliche Verwendung einer Kurzzeitprophylaxe gegen HAE-Attacken aufgrund eines zuvor geplanten Eingriffs während des Screenings oder der Studiendauer (nur Teil 1 und Teil 2).</li> <li>- Gleichzeitige Diagnose einer jeglichen anderen Form eines wiederkehrenden Angioödems.</li> <li>- Klinisch abnormales EKG zur Screening-Visite. Hierzu gehören u. a.: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Ein QTcF von &gt; 470 ms für Frauen und &gt; 450 ms für Männer.</li> <li>b. PR Intervall von &gt; 220 ms (beide Geschlechter).</li> <li>c. Häufiger als gelegentlich und/oder als Paare oder höheren Gruppierungen auftretende ventrikuläre und/oder arterielle vorzeitige Kontraktionen.</li> </ul> </li> <li>- Jegliche klinische Vorgeschichte von Angina, Herzinfarkt, Ohnmacht, klinisch relevanter Herzrhythmusstörung, linksventrikulärer Hypertrophie, Kardiomyopathie oder jegliche andere kardiovaskuläre Abnormalität wie z. B. unzureichend kontrollierter Bluthochdruck.</li> <li>- Bekannte familiäre Vorgeschichte eines plötzlichen Herztodes. Eine familiäre Vorgeschichte eines plötzlichen Todes durch HAE ist kein Ausschlussgrund.</li> <li>- Vorgeschichte eines oder aktuell implantierter Defibrillator oder Herzschrittmacher.</li> <li>- Jegliche abnormale Laborparameter oder Urinuntersuchung beim Screening, welche nach Ansicht des Prüfarztes klinische relevant in Bezug auf die Studie ist. Eine während des Screenings erhobene berechnete Kreatinin-Clearance von <math>\leq 30</math> ml / min oder ein AST- oder ALT-Spiegel <math>\geq 3</math>-fach über der ULN des Referenzbereichs gilt als Ausschlussgrund.</li> <li>- Vorherige Teilnahme an einer Studie mit Berotralstat.</li> <li>- Vermutete C1-INH Resistenz nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors.</li> <li>- Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb des Jahres vor dem Screening oder derzeitige Anzeichen einer stofflichen Abhängigkeit (Selbsteinschätzung von &gt; 3 alkoholischen Getränken am Tag).</li> <li>- Positive Serologie für HIV oder aktuelle Infektion mit HBV oder HCV.</li> <li>- Schwanger oder plant während der Studie schwanger zu werden oder stillend.</li> <li>- Positiver Test auf Arzneimittelmisbrauch (Ausnahmen sind</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Arzneimittel, welche als medizinische Behandlung auf Rezept eingesetzt werden).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln oder schwere Überempfindlichkeit/Anaphylaxie mit unklarer Ursache.</li> <li>- Verwendung von Androgenen oder Tranexamsäure für die Prophylaxe von HAE-Attacken innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening oder Beginn der Behandlung während der Studie. Prophylaxe ist definiert als die Einnahme von Medikamenten in Abwesenheit von Anzeichen einer HAE-Attacke.</li> <li>- Verwendung von C1-INH für die Prophylaxe von HAE-Attacken innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening oder Beginn der Behandlung während der Studie. Die Verwendung von C1-INH ist weder für die Therapie von Attacken noch für die Prophylaxe eines unvorhersehbaren/ungeplanten Eingriffs zu keinem Zeitpunkt verboten. Prophylaxe ist definiert als die Einnahme von Medikamenten in Abwesenheit von Anzeichen einer HAE-Attacke.</li> <li>- Verwendung von Arzneimitteln, welche über CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 metabolisiert werden und ein enges therapeutisches Fenster aufweisen, innerhalb von 7 Tagen vor der Baseline-Visite oder geplanten Einnahme während der Studie.</li> <li>- Verwendung von Arzneimitteln, welche bekannterweise das QT-Intervall verlängern und über CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 und/oder CYP3A4 metabolisiert werden, 7 Tage vor der Baseline-Visite oder geplante Einnahme während der Studie.</li> <li>- Verwendung von Arzneimitteln, welche via P-gp transportiert werden und ein enges therapeutisches Fenster aufweisen, innerhalb von 7 Tagen vor der Baseline-Visite oder geplante Einnahme während der Studie.</li> <li>- Verwendung von ACE-Inhibitoren innerhalb von 7 Tagen vor der Baseline-Visite oder geplante Einnahme während der Studie.</li> <li>- Initiierung einer Östrogen-haltigen hormonellen Empfängnisverhütung innerhalb von 56 Tagen nach der Screening-Visite oder geplante Initiierung während der Studie (nur Teil 1 und Teil 2). Eine etablierte Verwendung (Initiierung <math>\geq</math> 56 Tage vor dem Screening) ist während der Studie erlaubt.</li> <li>- Jegliche aktuelle Teilnahme an einer Arzneimittel-untersuchenden Studie oder Einnahme eines Studienpräparats innerhalb von 30 Tagen nach der Screening-Visite.</li> <li>- Ein direktes Verwandtschaftsverhältnis zu Mitarbeitern des Sponsors, des Prüfarztes oder Mitarbeitern der Studienzentren, welche auf dem Delegationsprotokoll benannt sind.</li> <li>- In einer Institution von einer Regierung oder per gerichtlicher Anordnung untergebracht.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Mehrere Studienzentren in Nordamerika und Europa (57 Studienzentren in 11 Ländern, wovon in 40 Studienzentren Patienten registriert wurden).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Behandlungsgruppe 1 (110 mg QD):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil 1 und Teil 2: Zwei 55 mg Kapseln Berotralstat QD für 48 Wochen.</li> <li>• Teil 3: Eine 150 mg Kapsel Berotralstat QD für bis zu 240 Wochen.</li> </ul> <p><b>Behandlungsgruppe 2 (150 mg QD):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil 1 und Teil 2: Zwei 75 mg Kapseln Berotralstat QD für 48 Wochen.</li> <li>• Teil 3: Eine 150 mg Kapsel Berotralstat QD für bis zu 240 Wochen.</li> </ul> <p><b>Behandlungsgruppe 3 (Placebo in Teil 1):</b></p> <p><b>Behandlungsgruppe 3a:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil 1 und Teil 2 (Placebo in Teil 1, 110 mg Berotralstat in Teil 2): Zwei Kapseln Placebo QD für 24 Wochen (Tag 1 bis 168) gefolgt von zwei Kapseln 55 mg von Berotralstat QD für 24 Wochen (Tag 169 bis 337).</li> <li>• Teil 3: Eine 150 mg Kapsel Berotralstat QD für bis zu 240 Wochen.</li> </ul> <p><b>Behandlungsgruppe 3b:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil 1 und Teil 2 (Placebo in Teil 1, 150 mg Berotralstat in Teil 2): Zwei Kapseln Placebo QD für 24 Wochen (Tag 1 bis 168) gefolgt von zwei 75 mg Kapseln Berotralstat QD für 24 Wochen (Tag 169 bis 337).</li> <li>• Teil 3: Eine 150 mg Kapsel Berotralstat QD für bis zu 240 Wochen.</li> </ul> <p>Die Patienten wurden gebeten, die Studienmedikation jeden Tag ungefähr zur selben Zeit zur üblicherweise größten Mahlzeit zu nehmen oder bis zu 30 Minuten danach.</p> <p>Die Placebo-Kapseln glichen denen von Berotralstat, anstelle von Berotralstat enthielten die Placebo-Kapseln mikrokristalline Zellulose.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der gesamten 24-wöchigen Behandlungsperiode (Tag 1 bis zur ersten Dosis in Teil 2).</li> </ul> <p><b>Primäre Endpunkte (Teil 2 und Teil 3):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit TEAE.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten, welche die Studie aufgrund von TEAE abbrachen.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit schwerwiegenden TEAE.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 TEAE nach DMID „Adult Toxicity Table“.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 behandlungsbedingten Laborabweichungen nach DMID „Adult Toxicity Table“.</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer behandlungsbedingten im Zusammenhang mit der Therapie stehenden Nebenwirkung, übereinstimmend mit einem Arzneimittelexanthem.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Gesamtscore).</li> <li>• Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen bis einschließlich Woche 24.</li> <li>• Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der effektiven Behandlungsperiode (beginnend mit Tag 8 bis einschließlich der ersten Dosis in Teil 2).</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte (Teil 2 und Teil 3):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Rate der HAE-Attacken.</li> <li>• Dauerhaftigkeit des Ansprechens (Trend der Rate der Attacken über die Zeit).</li> <li>• Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen.</li> <li>• Verwendung einer Medikation zur Behandlung akuter HAE-Attacken.</li> <li>• Abbruch aufgrund ausbleibender Wirksamkeit (Nur Teil 2).</li> <li>• Langfristigkeit der AE-QoL Werte.</li> <li>• Langfristigkeit der EQ-5D-5L Werte.</li> <li>• Langfristigkeit der TSQM Werte.</li> <li>• Langfristigkeit der WPAI Werte.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten ohne eine HAE-Attacke über 24 Wochen.</li> <li>• Verwendung einer Medikation zur Behandlung akuter HAE-Attacken über 24 Wochen.</li> <li>• Anteil der Ansprecher definiert als eine mindestens 50 % relative Reduktion von Baseline in der adjustierten Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken.</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit einem TEAE.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten, welche die Studie aufgrund von TEAE abbrechen.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit einem schwerwiegenden TEAE.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 TEAE (nach DMID „Adult Toxicity Table“).</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 behandlungsbedingten Laborabweichungen (nach DMID „Adult Toxicity Table“).</li> </ul> <p><b>Gesundheitsbezogene Endpunkte (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D-5L Ergebnis.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSQM Ergebnis.</li> <li>• WPAI Ergebnis.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Änderungen unter Punkt 3b.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die gepoolte SD der Attackenrate während der effektiven Therapieperiode (Tag 8 bis Tag 28) in der Studie APeX-1 betrug <math>\pm 0,55</math> Attacken / Woche. Der beobachtete Behandlungsunterschied zwischen Berotralstat 125 mg (Gewichtsangabe bezieht sich auf das Salz, entspricht der 110 mg Dosierung in der Studie APeX-2) und Placebo in der gesamten Studienpopulation betrug 0,70 Attacken/Woche, was einer Reduktion von 73,8 % im Vergleich zu Placebo entspricht.</p> <p>Bei einer vorausgesetzten normalisierten Attackenrate von 1 Einheit bei Placebo und einer gemeinsamen SD von <math>\pm 0,55</math> Attacken/Woche für die Attackenraten von Berotralstat und Placebo hat eine Stichprobengröße von 32 Patienten eine 94 % Power, eine Reduktion in der Rate von Attacken von 50 % (Behandlungsunterschied von 0,5 Attacken/Woche) zwischen Berotralstat und Placebo basierend auf einem 2-seitigen Signifikanztest von 0,05 zu detektieren.</p> <p>Die Stichprobengröße wurde auf etwa 40 Patienten für jede Behandlungsgruppe erhöht, um einer konservativen Aussteigerrate von 20 % gerecht zu werden.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Zwischenanalysen:</b></p> <p>Eine ursprünglich geplante verblindete Zwischenanalyse für den Zweck der Reevaluierung der Studiengröße nachdem 50 % der Patienten (48 Patienten) die Woche 24 abgeschlossen hatten, wurde nicht durchgeführt. Eine Primäranalyse wurde nach Abschluss aller Patienten des Teil 1 geplant.</p> <p>Eine weitere Zwischenanalyse ist möglicherweise für behördliche Einreichungen notwendig, wenn 100 Patienten Woche 48 in entweder dieser oder der Studie BCX7353-204, einer offenen Sicherheitsstudie von zwei aktiven Dosierungen Berotralstat (110 mg und 150 mg), abgeschlossen haben. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts wird möglicherweise eine kombinierte Sicherheitsanalyse der Studien BCX7353-204 und APeX-2 durchgeführt. Zusätzlich wird möglicherweise eine Zusammenfassung der Attackenrate über die Zeit und des AE-QoL nach Visite zum Zeitpunkt der kombinierten Analyse durchgeführt.</p> <p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</b></p> <p>Die Teilnahme an der Studie war streng freiwillig, ein Patient konnte seine Einwilligung jederzeit widerrufen.</p> <p>Ein Patient wurde aus den folgenden Gründen von der Studienmedikation ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliches Auftreten eines abnormalen Laborparameters oder eines UE, das nach Ansicht des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten einschränkt, an den studienspezifischen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prozeduren teilzunehmen, oder das Risikoprofil des Patienten derartig verändert, dass die weitere Teilnahme nicht im besten Sinne des Patienten ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigte Erhöhung der ALT oder AST (gemäß DHS 2009). <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 8-fach ULN.</li> <li>- &gt; 5-fach ULN über &gt; 2 Wochen.</li> <li>- &gt; 3-fach ULN und Gesamt-Bilirubin &gt; 2-fach ULN oder INR &gt; 1,5.</li> <li>- &gt; 3-fach ULN, wenn von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im rechten Oberbauch, Druckempfindlichkeit, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie (&gt; 5 %) begleitet.</li> </ul> </li> <li>• Spätere Feststellung, dass Einschlusskriterien nicht erfüllt oder Ausschlusskriterien erfüllt sind.</li> <li>• Vorübergehendes oder Neuauftreten einer Erkrankung oder Beschwerden, welches nach Ansicht des Prüfarztes die Erhebung des klinischen Status in einem bedeutenden Maß beeinträchtigt.</li> <li>• Ein QTcF &gt; 500 ms (durch wiederholtes EKG bestätigt).</li> <li>• Erhöhung des QTcF &gt; 60 ms (durch wiederholtes EKG bestätigt) vom mittleren QTcF (durch dreifachen EKG zu Baseline erhoben) und einem simultanen absoluten QTcF von &gt; 450 ms (Männer) oder &gt; 470 ms (Frauen).</li> <li>• Patienten mit einem der Studienmedikation zugeschriebenen Ausschlag vom Grad 3 oder 4 wie in den Kriterien der DMID „Skin-mucotaneous“ beschrieben. Diese Patienten wurden von der Einnahme der Studienmedikation ausgeschlossen und nach bestmöglicher medizinischer Versorgung behandelt. Alle Patienten mit einem vermuteten arzneimittelbedingten Ausschlag mussten einer besonderen Beurteilung des Ausschlags unterzogen werden. Ein Ausschlag vom Grad 3 war definiert als Vesikulierung, feuchte Abschuppung oder Ulzerierung. Ein Ausschlag vom Grad 4 war definiert als exfoliative Dermatitis, Schleimhautbeteiligung, Kokardenerthem oder vermutetes Stevens-Johnson Syndrom oder Operations-bedürftige Nekrose. Patienten mit einem Ausschlag vom Grad 1 oder Grad 2 konnten weiter Berotralstat erhalten, wenn dies vom Prüfarzt, Patienten oder Sponsor als angemessen erachtet wird.</li> </ul> <p>Patienten, welche die Studienmedikation während Teil 1 abbrachen, wurden angehalten, an allen regulären Visitentagen und Prozeduren bis einschließlich Woche 24 teilzunehmen.</p> <p>Patienten, welche die Studienmedikation in Teil 1 oder Teil 2 aufgrund eines der genannten Gründe abbrachen, waren nicht für die Teilnahme an Teil 2 bzw. Teil 3 der Studie zugelassen.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden mittels eines IxRS randomisiert.



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Baseline HAE-Attackenrate stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Es handelt sich um eine doppelblinde Studie für Teil 1 und Teil 2. Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonals, den Patienten und gegenüber den Mitarbeitern der klinischen Forschung. Teil 3 wird offen durchgeführt.</p> <p>Die Patienten wurden mittels eines IxRS randomisiert.</p> <p>Während Teil 1 sind Mitarbeiter des Sponsors ebenfalls gegenüber der Studienmedikation verblindet mit Ausnahme der Mitarbeiter, die für die Verwaltung des klinischen Prüfmaterials verantwortlich sind. Mitarbeiter, welche gegenüber der Zuweisung der Studienmedikation nicht verblindet sind, haben keinen Zugang zu Informationen auf Patientenebene für die Dauer der Studie. Mitarbeiter des Sponsors, welche mit den Studienzentren interagieren, verbleiben verblindet für Teil 2 der Studie, jedoch kann es beim Ausfüllen und Bearbeiten von notwendigen behördlichen Unterlagen zu einer Entblindung kommen.</p> <p>Zu jeder Zeit konnten vom unabhängigen DMC verschiedene Stufen der Verblindung erwirkt werden, um die Sicherheit des Patienten zu evaluieren.</p>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden mittels eines IxRS randomisiert.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) verblindet b) verblindet c) verblindet</p> <p>Die Studie ist in Teil 1 und Teil 2 doppelblind durchgeführt worden, Teil 3 verläuft offen.</p> <p>Während Teil 1 sind Mitarbeiter des Sponsors ebenfalls gegenüber der Studienmedikation verblindet mit Ausnahme der Mitarbeiter, die für die Verwaltung des klinischen Prüfmaterials verantwortlich sind. Mitarbeiter, welche gegenüber der Zuweisung der Studienmedikation nicht verblindet sind, haben keinen Zugang zu Informationen auf Patientenebene für die Dauer der Studie. Mitarbeiter des Sponsors, welche mit den Studienzentren interagieren, verbleiben verblindet für Teil 2 der Studie, jedoch kann es beim Ausfüllen und Bearbeiten von notwendigen behördlichen Unterlagen zu einer Entblindung kommen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Berotrastat und Placebo wurden als identische Hartkapseln aus Gelatine auf die gleiche Art und Weise zu gleichen Zeitpunkten von den Patienten eingenommen.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Es wurden 4 Endpunkte getestet: ein primärer Endpunkt und 3 sekundäre Endpunkte. Für jeden Endpunkt wurden 2 potenzielle Dosen gegenüber Placebo getestet. Die Typ 1 Fehlerrate wurde innerhalb der Studie über eine Kombination von hierarchischem Testen und der Hochberg Prozedur kontrolliert. Die 4 Endpunkte wurden in hierarchischer Art getestet und die 2 Dosen wurden mittels der Schritt-für-Schritt Hochberg Prozedur für jedes Level der Hierarchie getestet.</p> <p>Der erste zu testende Endpunkt ist der primäre Endpunkt, die Rate an bestätigten HAE-Attacken während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase von Teil 1. Mittels der Schritt-für-Schritt Hochberg Prozedur wurde jede der 2 Dosen bei einem <math>\alpha = 0,05</math> aktiver Komparator gegen Placebo getestet. Wenn das Maximum der zwei p-Werte <math>&lt; 0,05</math> war, wurde die Nullhypothese eines nicht vorhandenen Unterschieds zwischen den Raten der Attacken für Patienten auf Placebo und aktiver Behandlung für beide Dosierungen verworfen und die Testung fuhr mit dem nächsten Endpunkt in der Hierarchie mit einem <math>\alpha = 0,05</math> fort. Wenn das Maximum der zwei p-Werte <math>&gt; 0,05</math>, das Minimum der zwei p-Werte jedoch <math>&lt; 0,025</math> war, wurde die Nullhypothese für die Dosis mit <math>p &lt; 0,025</math> verworfen und die Testung fuhr nur mit dieser Dosis mit dem nächsten Endpunkt und einem <math>\alpha = 0,025</math> fort. Andererseits wurde die Nullhypothese für beide Dosierungen nicht verworfen, die Testung gestoppt und der nächste Endpunkt in der Hierarchie konnte getestet werden.</p> <p>Der erste, zweite, dritte und vierte Endpunkt in der Hierarchie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1. Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der gesamten 24-wöchigen Behandlungsperiode (Tag 1 bis 168).</li> <li>- 2. Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Gesamtscore).</li> <li>- 3. Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen bis einschließlich Woche 24.</li> <li>- 4. Rate der Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken während der Dosierung innerhalb der effektiven Behandlungsperiode (beginnend mit Tag 8 bis einschließlich Woche 24).</li> </ul> <p>Der oben beschriebene Prozess wurde für jeden Endpunkt durchgeführt, bis entweder alle Endpunkte getestet wurden oder die Testung aufgrund der Nicht-Verwerfung der Nullhypothese für beide Dosierungen eines früheren Endpunkts in der Hierarchie gestoppt wurde. Bei jedem Level der Hierarchie wurde die Schritt-für-Schritt Hochberg Prozedur genutzt, um Typ 1 Fehlerraten bei der Testung von 2 Dosierungen zu kontrollieren. Wenn nur eine Dosierung getestet wurde, wurde der Einzeltest mit einem <math>\alpha = 0,05</math> durchgeführt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B.	Für den primären Endpunkt und den sekundären Endpunkt

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>„Veränderung zu Baseline im AE-QoL“ wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Region (Nordamerika vs. Europa)</li> <li>- Geschlecht</li> <li>- Abstammung (kaukasisch vs. andere)</li> <li>- Baseline HAE-Attackenrate (<math>\geq 2</math> Attacken pro Monat vs. <math>&lt; 2</math> Attacken pro Monat)</li> <li>- Altersgruppe (<math>&lt; 18</math>, 18 bis 65, <math>&gt; 65</math> Jahre)</li> </ul> <p>Drei weitere Subgruppen wurden in <i>ad hoc</i> Analysen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gewichtskategorie (<math>&lt; 78,96</math> kg und <math>\geq 78,96</math> kg; Schwellenwert entspricht dem Median der ITT Population)</li> <li>- BMI Kategorie (Kategorisierung des BMI basierte auf den vom CDC angegebenen Werten für Erwachsene: <math>&lt; 18,5</math> kg/m<sup>2</sup>: Untergewicht, 18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>: Normalgewicht, 25,0 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>: Übergewicht, <math>&gt; 30</math> kg/m<sup>2</sup>: Fettleibigkeit (nach McDowell, Hughes <i>et al.</i> 2006 [15])</li> <li>- Vorherige Verwendung von Androgenen (ja vs. nein)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Es wurden 121 Patienten in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die Behandlungsarme Berotralstat 110 mg (41 Patienten), Berotralstat 150 mg (40 Patienten) und Placebo (40 Patienten) randomisiert.</p> <p>b) Es erhielten 120 Patienten (Safety Population) die tatsächlich geplante Behandlung: Berotralstat 110 mg (41 Patienten), Berotralstat 150 mg (40 Patienten) und Placebo (39 Patienten).</p> <p>c) Es wurden 121 Patienten (ITT Population) berücksichtigt.</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Patienten mit vorzeitigem Abbruch der Einnahme der Studienmedikation</b></p> <p><b>Berotralstat (110 mg):</b> Gesamt = 4</p> <p><u>UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts = 1</li> <li>• Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) = 1</li> <li>• Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes = 1</li> </ul> <p><u>Andere Gründe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfundenes Fehlen der Wirksamkeit = 1</li> </ul> <p><b>Berotralstat (150 mg):</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesamt = 3</p> <p><u>UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchungen = 1</li> </ul> <p><u>Andere Gründe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfundenes Fehlen der Wirksamkeit = 1</li> <li>• Einwilligung zurückgezogen = 1</li> </ul> <p><b>Placebo:</b></p> <p>Gesamt = 5</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Psychiatrische Erkrankungen = 1</li> </ul> <p><u>Andere Gründe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfundenes Fehlen der Wirksamkeit = 2</li> <li>• Einwilligung zurückgezogen = 1</li> <li>• Anderer Grund = 1</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die Studie startete am 06.02.2018 (Screening des ersten Patienten).</p> <p>Erster Patient randomisiert am 14.03.2018</p> <p>Erster Patient dosiert am 14.03.2018</p> <p>Letzte Patientervisite vor Interim Cut-Off am 10.04.2019</p> <p>Datenbanksperre der primären Analyse (Ende von Teil 1): 09.05.2019</p> <p>Datenbanksperre (Ende von Teil 2): 18.09.2019</p> <p>Geplantes Studienende: September 2023</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
<b><sup>a</sup> nach CONSORT 2010.</b>		
<p>ACE: Angiotensin Converting Enzyme; AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; C1-INH: Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor); C4: Komplement 4 (complement 4); CDC: Center for Disease Control and Prevention; CYP: Cytochrom P450; DHS: Demographic and Health Survey; DMC: Data Monitoring Committee; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; eDiary: elektronisches Tagebuch (electronic diary); EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: European Quality of Life – 5 Dimensionen, 5 Level; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; INR: Internationale normalisierte Rate; ITT: Intention to treat; IU: internationale Einheit (international unit); IxRS: Interaktives (Web/Voice)-Response-System; LLN: Normwertuntergrenze (lower limit of normal); PD: Pharmakodynamik; P-gp: P-Glykoprotein; PP: Per Protokoll; QD: einmal täglich (quaque die); QoL: Lebensqualität (Quality of Life); QTcF: QT-Intervall korrigiert nach Fridericia (QT interval corrected by Fridericia's formula); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAP: statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung (standard deviation); SERPING-1: Serpin Family G Member 1; TEAE: behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (treatment emergent adverse event); TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Normwertobergrenze (upper limit of normal); WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>		

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie APeX-J

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei oralen Dosierungen von Berotralstat in der Prävention von Angioödem-Events bei Patienten mit HAE im Vergleich zu Placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Teil 1:</b> Verblindete kontrollierte Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und Experten-bestätigte Angioödem-Events), Tag 1 bis 168 (Woche 24); RCT-Phase</li> <li>• <b>Teil 2:</b> Verblindete Evaluierung der Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und Experten-bestätigte Angioödem-Events), Woche 24 bis 52</li> <li>• <b>Teil 3:</b> Offene Langzeitevaluierung der Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen), Woche 52 bis 104 oder bis Berotralstat kommerziell erhältlich ist</li> </ul> <p><u>Primäres Studienziel (Teil 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Wirksamkeit von Berotralstat (QD) in den Dosierungen 110 mg und 150 mg über 24 Wochen in der Prävention von Angioödem-Events bei Patienten mit HAE im Vergleich zu Placebo</li> </ul> <p><u>Sekundäre Studienziele (Teil 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Berotralstat (110 mg und 150 mg) QD über 24 Wochen</li> <li>• Beurteilung der Effekte von Berotralstat auf die Krankheitsaktivität und Charakteristik der Angioödem-Events</li> <li>• Bewertung der Effekte von Berotralstat auf die Lebensqualität</li> <li>• Charakterisierung der pharmakodynamischen Effekte von Berotralstat</li> </ul> <p><u>Primäres Studienziel (Teil 2)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Langzeitsicherheit- und Verträglichkeit von Berotralstat (110 mg und 150 mg) QD bei Patienten mit HAE</li> </ul> <p><u>Sekundäre Studienziele (Teil 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Wirksamkeit (z. B. Angioödem-Eventfrequenz über die Zeit) von Berotralstat über den Behandlungszeitraum von Woche 24 bis 52</li> <li>• Bewertung der QoL und HAE-Krankheitsaktivität über einen Behandlungszeitraum von Woche 24 bis 52 mit Berotralstat</li> <li>• Bewertung der Patientenzufriedenheit mit Berotralstat über einen Behandlungszeitraum von Woche 24 bis 52</li> </ul> <p><u>Primäres Studienziel (Teil 3):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Langzeitsicherheit- und Verträglichkeit von Berotralstat (110 mg und 150 mg) QD über den Behandlungszeitraum von Woche 52 bis zu Woche 104</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder bis Berotralstat kommerziell erhältlich ist in Patienten mit HAE</p> <p><u>Sekundäre Studienziele (Teil 3):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Wirksamkeit (z. B. Angioödem-Eventfrequenz über die Zeit) von Berotralstat über den Behandlungszeitraum von Woche 52 bis zu Woche 104 oder bis Berotralstat kommerziell erhältlich ist</li> <li>• Bewertung der QoL und HAE-Krankheitsaktivität über einen Behandlungszeitraum von Woche 52 bis zu Woche 104 oder bis Berotralstat kommerziell erhältlich ist mit Berotralstat</li> <li>• Bewertung der Patientenzufriedenheit mit Berotralstat über einen Behandlungszeitraum von Woche 52 bis zu Woche 104 oder bis Berotralstat kommerziell erhältlich ist</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte parallele Phase-III-Studie</p> <p>Die Studie besteht aus einer maximal 10-wöchigen Screening Phase inklusive einer 56-tägigen prospektiven Angioödem-Event Run-In Phase. Im Anschluss erfolgt für den Teil 1 (Tag 1 bis Woche 24 [Tag 168]) der Studie eine verblindete Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 (Berotralstat 110 mg, Berotralstat 150 mg, Placebo)</p> <p>Vor Beginn des Teil 2 (Woche 24 bis 52) erfolgt eine zweite verblindete Randomisierung der Behandlungsgruppe 3 (Placebo) vor Teil 2 in Berotralstat 110 mg oder Berotralstat 150 mg im Verhältnis 1:1. Patienten der Behandlungsgruppen 1 (Berotralstat 110 mg) oder Behandlungsgruppe 2 (Berotralstat 150 mg) verbleiben verblindet auf der ursprünglich randomisierten Studienmedikation. Sobald Ergebnisse des Teil 1 verfügbar sind, werden möglicherweise alle Patienten auf eine einheitliche Dosis Berotralstat gesetzt, basierend auf den Daten aus Teil 1.</p> <p>Teil 3 beginnt mit der Dosis, welche in Woche 52 gegeben wurde. Basierend auf dem Sicherheitsprofil und der Wirksamkeit der 150 mg Dosis in Teil 1 der gleichartig gestalteten Studie BCX7352-302 (APeX-2) werden alle Patienten der gegenwärtigen Studie, welche Berotralstat 110 mg QD erhalten auf Berotralstat 150 mg QD open-label umgestellt. Die Patienten werden Berotralstat 150 mg als Open-Label erhalten. Teil 3 ist eine Open-Label Langzeitsicherheitsphase von Woche 48 bis zu Woche 104 oder bis Berotralstat kommerziell erhältlich ist.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Originalprotokoll vom 19.07.2018 wurde fünfmal geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Version 1.0 (19.07.2018)</li> <li>• Version 1.1 (01.10.2018) entspricht Version 3.0 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Für die PMDA Einreichungsdiskussion</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingeschlossen; beinhaltet das Feedback, welches vom PMDA Reviewer am 26.09.2018 und 01.10.2018 erhalten wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Version 2.0 (26.09.2018) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hauptzweck der Änderung war der Einschluss der Rückmeldungen zum PMDA Feedback vom 21.09.2018. Diese Version wurde als überholt angesehen und nicht an die PMDA oder die Studienzentren verteilt.</li> </ul> </li> <li>• Version 3.0 (11.10.2018) entspricht der von der PMDA angenommenen Version 1.1 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hauptzweck der Änderung war der Einschluss der Rückmeldungen zum PMDA Feedback vom 21.09.2018 und 01.10.2018.</li> </ul> </li> <li>• Version 4.0 (15.10.2018) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hauptzweck der Änderung: Einschluss der Antworten an PMDA und der allgemein notwendigen Änderungen basierend auf den Erfahrungen aus anderen Berotralstat-Studien.</li> </ul> </li> <li>• Version 5.0 (29.08.2019) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hauptzweck der Änderung: Ergänzung des Teil 3, welcher Open-Label durchgeführt wird und die Studie bis Woche 107 verlängert (Behandlung bis einschließlich Woche 104 mit einer 3-wöchigen Post-Treatment Follow-Up Visite). Umstellung der Patienten von der 110 mg Dosis auf die 150 mg Dosis während Teil 3. Präzisierung der Anforderungen für das Berichten eines SUE sowie eines Ausschlags.</li> </ul> </li> <li>• Version 6.0 (07.08.2020) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hauptzweck der Änderung: Umwandlung der Studie in eine Postmarketing Studie sobald Berotralstat in Japan zugelassen ist. Der Sponsor der Studie wird sich von BioCryst Pharmaceuticals, Inc. in den Zulassungsinhaber in Japan (OrphanPacific, Inc.) ändern. BioCryst Pharmaceuticals, Inc. wird die Studie weiterhin beaufsichtigen. Die Studie wird in Übereinstimmung mit den Postmarketing Bestimmungen durchgeführt: Nur zugelassen Formulierungen und Dosierungsregime werden in der Studie verwendet. Sollte Berotralstat nicht kommerziell verfügbar sein, wenn der jeweils erste Patient an einem Standort die Woche 104 erreicht, wird der Zeitplan verlängert. Zusätzliche Telefonanrufe werden alle 4 Wochen durchgeführt (Woche 108, 112, etc.), sowie klinische Visiten alle 12 Wochen (Woche 116, etc.) bis Berotralstat kommerziell verfügbar ist.</li> </ul> </li> </ul> <p>Die hier angegebenen Informationen basieren auf der Version 6.0 vom 07.08.2020.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Änderungen in der geplanten Analyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Definition der Population der Screening-Versager wurde von „Patienten haben die Behandlung nicht erhalten“ in „Patienten, die nicht randomisiert und als Screening-Versager im elektronischen Case Report Form beschrieben sind“ geändert.</li> <li>• Die Definition der PP Population wurde so geändert, dass diese <math>\geq 85</math> % Behandlungsübereinstimmung als Einschlusskriterium beinhaltet.</li> <li>• Teil 1 ist definiert als „Tag 1 bis zu der ersten Dosis von Teil 2“, anstelle von „Tag 1 bis einschließlich Tag 168“.</li> <li>• Die gesamte Dosierungsphase für Teil 1 ist definiert als „Tag 1 bis zur ersten Dosis in Teil 2“ anstelle von „Tag 1 bis einschließlich Tag 168 und Tag 1 bis einschließlich Tag 168 + 24 Stunden.“</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Männlich oder nicht schwangere, nicht stillende Frauen <math>\geq 12</math> Jahre alt.</li> <li>- In der Lage, eine Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings müssen in der Lage sein, ein Einverständnisformular zu lesen, zu verstehen und zu unterschreiben, dies gilt zusätzlich zu einer unterschriebenen Einwilligungserklärung der Bezugsperson.</li> <li>- Klinische Diagnose von HAE Typ 1 oder Typ 2 definiert während des Screenings als ein Funktionslevel <math>&lt; 50</math> % von C1-INH und ein C4-Spiegel <math>&lt; LLN</math> des Referenzbereichs. In Abwesenheit eines niedrigen C4-Wertes aufgezeichnet während einer interkritischen Periode (z B. hat der Patient kein Angioödem-Event) ist einer der folgenden Aspekte für die Bestätigung des HAE zulässig: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine während der Screeningphase bekannt gewordene oder wahrscheinlich mit HAE Typ 1 oder Typ 2 assoziierte SERPING-1 Mutation.</li> <li>○ Bestätigte Familiengeschichte einer C1-INH Defizienz.</li> <li>○ Während eines Angioödem-Events innerhalb des Screenings erneut getesteter C4-Wert mit einem Resultat <math>&lt; LLN</math>.</li> </ul> Ein C1-INH Funktionslevel zwischen 50 % und der LLN (74 %) mit einer wahrscheinlich mit HAE Typ 1 oder Typ 2 assoziierten SPERING-1 Mutation wird als akzeptabel für die Diagnose von HAE angesehen. </li> <li>- Zugang und Möglichkeit der Verwendung einer von dem Japan Ministry of Health, Labor, and Welfare</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zugelassenen akuten Behandlung von Angioödem-Events (aus Plasma gewonnenes C1-INH oder Icatibant).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten müssen geeignet sein, dass eine Bedarfsmedikation die einzige medizinische Behandlung für ihre HAE-Erkrankung während der Studie ist, d. h., dass Patienten medizinisch geeignet sein müssen, ohne eine prophylaktische Behandlung von HAE auszukommen.</li> <li>- Patienten müssen mindestens 2 Angioödem-Events während der maximal 56-tägigen Run-In Periode von Beginn des Screenings haben, die allen folgenden Kriterien entsprechen: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Die Angioödem-Events sind singular, daher folgt per Definition der Beginn eines neuen Angioödem-Events nicht innerhalb von 48 Stunden auf das Ende eines Angioödem-Events.</li> <li>o Das Angioödem-Event musste behandelt werden, brauchte eine ärztliche Versorgung oder wurde basierend auf dem Tagebucheintrag des Patienten als funktionseinschränkend dokumentiert. Kann der Patient seine täglichen Aktivitäten nicht ohne Einschränkungen durchführen (z. B. beschreibt der Patient eine mindestens geringe Einschränkung in seinen täglichen Aktivitäten während eines Angioödem-Events), wird dies als funktionseinschränkend definiert.</li> <li>o Das Angioödem-Event muss als Symptom Schwellungen aufweisen. Der Experte wird zusätzlich zu sichtbaren Schwellungen auch Symptome der oropharyngealen und abdominalen Region berücksichtigen, welche auf innere Schwellungen hinweisen</li> <li>o Die Angioödem-Events werden von einem unabhängigen Experten als Angioödem-Events bestätigt.</li> </ul> </li> </ul> <p>Unter keinen Umständen darf die Run-In Voraussetzung hinsichtlich der Angioödem-Events gegenüber den Patienten offengelegt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Weibliche Patienten müssen mindestens eine der folgenden Voraussetzungen erfüllen <ul style="list-style-type: none"> <li>o Eine Frau im gebärfähigen Alter (definiert als eine nicht-menopausale Erwachsene oder Jugendliche, welche keine Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie oder dokumentierte Funktionsunfähigkeit der Eierstöcke hat) stimmt der Verwendung einer akzeptablen empfängnisverhütenden Methode während der Studie und für 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation zu. Eine oder mehrere der nachfolgenden Methoden sind akzeptabel:</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chirurgische Sterilisation (z. B. bilaterale Eileiterunterbindung oder Vasektomie des männlichen Partners).</li> <li>▪ Einsetzen eines (hormonfreisetzenden) Intrauterinpessar (jederzeit vor oder während des Screenings eingesetzt).</li> <li>▪ Progesteron allein (implantiert oder injiziert) oder orale (nur Norethisteron basierte) hormonale Verhütung assoziiert mit der Verhinderung des Eisprungs, welche mindestens 7 Tage vor Screening begonnen wurde. Hinweis: Desogestrel ist während der Studie nicht erlaubt.</li> <li>▪ Kombinierte (Östrogen und Progesteron beinhaltende) orale, intravaginale oder transdermale hormonelle Verhütung assoziiert mit der Verhinderung des Eisprungs.</li> <li>▪ Kondom für Männer oder Frauen mit oder ohne Spermizid.</li> <li>▪ Verwendung einer verschließenden Kappe (Diaphragma, Portio-Kappe) mit Spermizid (Schaum, Gel, Beschichtung, Creme, Suppositorium).</li> </ul> <p>Weibliche Patienten, welche für <math>\leq 2</math> Jahre als postmenopausal gelten und FSH-Spiegel von <math>\leq 40</math> mIU / ml aufweisen, müssen während der Studie und für 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation der Verwendung mindestens einer akzeptablen effektiven Methode der Empfängnisverhütung zustimmen (wie oben beschrieben).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Weibliche Patienten, welche für <math>&gt; 2</math> Jahre als postmenopausal gelten, oder für <math>\leq 2</math> Jahre als postmenopausal gelten und einen FSH-Spiegel von <math>&gt; 40</math> mIU / ml aufweisen, oder eine Hysterektomie, bilaterale Oophorektomie, oder dokumentierte Funktionsunfähigkeit der Eierstöcke haben.</li> <li>○ Weibliche Patienten, welche sich als bevorzugte Lebenseinstellung entschieden haben, keinen heterosexuellen Geschlechtsverkehr zu haben, oder ausschließlich weibliche Sexualpartner haben.</li> </ul> <p>- Gemäß der Meinung des Prüfarztes wird vom Patienten erwartet, allen für die Studie notwendigen Prozeduren während der Dauer der Studie nachzukommen. Der Patient muss eine angemessene Folgebereitschaft mit allen Studienprozeduren aufweisen, von der Screening-Visite bis zur Randomisierung, einschließlich dem Führen eines Tagesbuchs über Angioödem-Events</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beginnend mit der Screening-Visite.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jegliche klinisch relevante medizinische oder psychiatrische Erkrankung oder medizinische Vorgeschichte, welche nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors die Fähigkeit des Patienten behindern würde, an der Studie teilzunehmen, oder es zu einem erhöhten Risiko für den Patienten kommen würde, wenn dieser an der Studie teilnähme.</li> <li>- Demenz, veränderter Geisteszustand oder jegliche psychiatrische Erkrankung oder in einer Institution durch eine offizielle oder gerichtliche Anordnung befindlich, welche das Verständnis oder die Erteilung einer Einverständniserklärung oder die Teilnahme an der Studie unmöglich macht.</li> <li>- Voraussichtliche Verwendung einer Kurzzeitprophylaxe gegen Angioödem-Events aufgrund eines zuvor geplanten Eingriffs während des Screenings oder der Studiendauer (nur Teil 1 und Teil 2).</li> <li>- Gleichzeitige Diagnose einer jeglichen anderen Form eines wiederkehrenden Angioödems.</li> <li>- Klinisch abnormales Elektrokardiogram zur Screening-Visite. Dies schließt ein, ist aber nicht begrenzt auf, ein QT-Intervall korrigiert nach Fridericia von &gt; 470 ms für Frauen und &gt; 450 ms für Männer oder ventrikuläre und/oder arterielle vorzeitige Kontraktionen, welche häufiger als gelegentlich sind und/oder als Paare oder höheren Gruppierungen auftreten.</li> <li>- Jegliche klinische Vorgeschichte von Angina, Herzinfarkt, Ohnmacht, Herzrhythmusstörung, linksventrikulärer Hypertrophie, Kardiomyopathie oder jegliche andere kardiovaskuläre Abnormalität wie z. B. unzureichend kontrollierter Bluthochdruck.</li> <li>- Bekannte familiäre Vorgeschichte eines plötzlichen Herztodes. Eine familiäre Vorgeschichte eines plötzlichen Todes durch HAE ist kein Ausschlussgrund.</li> <li>- Vorgeschichte eines oder aktuell implantierter Defibrillator oder Herzschrittmacher.</li> <li>- Jegliche abnormale Laborparameter oder Urinuntersuchung beim Screening, welche nach Ansicht des Prüfarztes klinische relevant in Bezug auf die Studie ist. Eine während des Screenings erhobene berechnete Kreatinin-Clearance von <math>\leq 30</math> ml / min oder ein AST- oder ALT-Spiegel <math>\geq 3</math>-fach über der ULN des Referenzbereichs gilt als Ausschlussgrund.</li> <li>- Vorherige Teilnahme an einer Studie mit Berotralstat.</li> <li>- Vermutete C1-INH Resistenz nach Ansicht des Prüfarztes oder Sponsors.</li> <li>- Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenmissbrauch innerhalb des Jahres vor dem Screening oder derzeitige Anzeichen einer stofflichen Abhängigkeit (Selbsteinschätzung von &gt; 3 alkoholischen Getränken am Tag).</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Positive Serologie für HIV oder aktuelle Infektion mit HBV oder HCV.</li> <li>- Schwanger oder plant während der Studie schwanger zu werden.</li> <li>- Aktuell stillend. Frauen, welche an der Studie teilnehmen wollen, müssen zustimmen, das Stillen zum Zeitpunkt der Screening-Visite zu unterbrechen. Frauen müssen mindestens 3 Wochen nach der letzten Dosis von Berotralstat abwarten, bevor sie wieder mit dem Stillen beginnen.</li> <li>- Positiver Test auf Arzneimittelmisbrauch (Ausnahmen sind Arzneimittel, welche als medizinische Behandlung auf Rezept eingesetzt werden).</li> <li>- Vorgeschichte einer schweren Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln oder schwere Überempfindlichkeit/Anaphylaxie mit unklarer Ursache.</li> <li>- Verwendung von Androgenen oder Tranexamsäure für die Prophylaxe von Angioödem-Events innerhalb von 28 Tagen vor dem Screening oder Beginn der Behandlung während der Studie. Prophylaxe ist definiert als die Einnahme von Medikamenten in Abwesenheit von Anzeichen eines Angioödem-Events.</li> <li>- Verwendung von C1-INH für die Prophylaxe von Angioödem-Events innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening oder Beginn der Behandlung während der Studie. Die Verwendung von C1-INH ist weder für die Therapie von Angioödem-Events noch für die Prophylaxe eines unvorhersehbaren/ungeplanten Eingriffs zu keinem Zeitpunkt verboten. Prophylaxe ist definiert als die Einnahme von Medikamenten in Abwesenheit von Anzeichen eines Angioödem-Events.</li> <li>- Verwendung von Arzneimitteln, welche über CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 metabolisiert werden und ein enges therapeutisches Fenster aufweisen, innerhalb von 7 Tagen vor der Baseline-Visite oder geplante Einnahme während der Studie.</li> <li>- Verwendung von Arzneimitteln, welche bekannterweise das QT-Intervall verlängern und über CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 und/oder CYP3A4 metabolisiert werden, 7 Tage vor der Baseline-Visite oder geplante Einnahme während der Studie.</li> <li>- Verwendung von Arzneimitteln, welche via P-gp transportiert werden und ein enges therapeutisches Fenster aufweisen, innerhalb von 7 Tagen vor der Baseline-Visite oder geplante Einnahme während der Studie.</li> <li>- Verwendung von ACE-Inhibitoren innerhalb von 7 Tagen vor der Baseline-Visite oder geplante Einnahme während der Studie.</li> <li>- Initiierung einer Östrogen-haltigen hormonellen Empfängnisverhütung innerhalb von 56 Tagen nach der Screening-Visite oder geplante Initiierung während der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie (nur Teil 1 und Teil 2). Eine etablierte Verwendung (Initiierung <math>\geq</math> 56 Tage vor dem Screening) ist während der Studie erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jegliche aktuelle Teilnahme an einer Arzneimittel-untersuchenden Studie oder Einnahme eines Studienpräparats innerhalb von 30 Tagen nach der Screening-Visite.</li> <li>- Ein direktes Verwandtschaftsverhältnis zu Mitarbeitern des Sponsors, des Prüfarztes oder Mitarbeitern der Studienzentren, welche auf dem Delegationsprotokoll benannt sind.</li> <li>- In einer Institution von einer Regierung oder per gerichtlicher Anordnung untergebracht.</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	11 Studienzentren in Japan
<b>5</b>	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>Behandlungsgruppe 1 (110 mg QD):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil 1 und Teil 2: Zwei 55 mg Kapseln Berotralstat QD für 52 Wochen.</li> <li>• Teil 3: Eine 150 mg Kapsel von Berotralstat QD für 52 Wochen.</li> </ul> <p><b>Behandlungsgruppe 2 (150 mg QD)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil 1 und Teil 2: Zwei 75 mg Kapseln Berotralstat QD für 52 Wochen</li> <li>• Teil 3: Eine 150 mg Kapsel Berotralstat QD für 52 Wochen.</li> </ul> <p><b>Behandlungsgruppe 3 (Placebo in Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil 1 und Teil 2 (Placebo in Teil 1, 110 mg oder 150 mg in Teil 2): Zwei Kapseln Placebo QD für 24 Wochen (Tag 1 bis 168) gefolgt von zwei 55 mg oder 75 mg Kapseln Berotralstat QD für 28 Wochen (Tag 169 bis 365).</li> <li>• Teil 3: Eine 150 mg Kapseln Berotralstat QD für 52 Wochen.</li> </ul> <p>Die Patienten wurden gebeten, die Studienmedikation jeden Tag ungefähr zur selben Zeit zur üblicherweise größten Mahlzeit zu nehmen oder bis zu 30 Minuten danach.</p> <p>Die Placebo-Kapseln glichen denen von Berotralstat, anstelle von Berotralstat enthielten die Placebo-Kapseln mikrokristalline Zellulose.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur</p>	<p><b>Primärer Endpunkt (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der Experten-bestätigten Angioödem-Events während der Dosierung innerhalb der gesamten 24-wöchigen Behandlungsperiode (Tag 1 bis Tag 168).</li> </ul> <p><b>Primäre Endpunkte (Teil 2 und Teil 3):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit TEAE.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten, welche die Studie aufgrund von TEAE abbrachen.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit schwerwiegenden</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>TEAE.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil von Patienten mit Grad 3 oder 4 TEAE.</li> <li>• Anzahl und Anteil von Patienten mit Grad 3 oder 4 behandlungsbedingten Laborabweichungen.</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer behandlungsbedingten im Zusammenhang mit der Therapie stehenden Nebenwirkung, übereinstimmend mit einem Arzneimittelexanthem.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen bis einschließlich Woche 24.</li> <li>• Rate der Experten-bestätigten Angioödem-Events während der Dosierung innerhalb der effektiven Behandlungsperiode (beginnend mit Tag 8 bis einschließlich Woche 24).</li> <li>• Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Gesamtscore).</li> </ul> <p><b>Sekundärer Endpunkt (Teil 2):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abbruch aufgrund ausbleibender Wirksamkeit.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte (Teil 2 und Teil 3):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Rate an Angioödem Events.</li> <li>• Dauerhaftigkeit des Ansprechens (Trend der Rate der Angioödem-Events über die Zeit).</li> <li>• Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen.</li> <li>• Verwendung einer Medikation zur Behandlung von Angioödem-Events.</li> <li>• Langfristigkeit der AE-QoL Werte</li> <li>• Langfristigkeit der EQ-5D-5L Werte</li> <li>• Langfristigkeit der TSQM Werte</li> <li>• Langfristigkeit der WPAI Werte.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten ohne ein Angioödem-Event innerhalb von 24 Wochen</li> <li>• Rate und Verwendung einer Medikation zur Behandlung von Angioödem-Events über 24 Wochen.</li> <li>• Anteil der Ansprecher definiert als eine mindestens 50 %, mindestens 70 %, und mindestens 90 % relative Reduktion von Baseline in der Rate der Experten-bestätigten Angioödem-Events während der Behandlung, verglichen mit der Rate an Experten-bestätigten Angioödem-Events zu Baseline.</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit einem TEAE.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten, welche die Studie aufgrund von TEAE abbrachen.</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten mit einem</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>schwerwiegenden TEAE.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 TEAE.</li> <li>Anzahl und Anteil der Patienten mit Grad 3 oder 4 behandlungsbedingten Laborabweichungen</li> </ul> <p><b>Gesundheitsbezogene Endpunkte (Teil 1):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>EQ-5D-5L Ergebnis.</li> <li>TSQM Ergebnis.</li> <li>WPAI Ergebnis.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Änderungen unter Punkt 3b.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Unter der Annahme einer wöchentlichen Angioödem-Eventrate für Placebo von 0,9 und einer allgemeinen SD von 0,50 Angioödem-Events pro Woche für Berotralstat und mit 8 Patienten pro Behandlungsgruppe in der aktuellen Studie allein läge die Power, um eine <math>\geq 67</math> % Reduktion der Angioödem-Eventrate (ein Unterschied von 0,6 Angioödem-Events pro Woche) für jeden Vergleich von Angioödem-Eventraten zwischen aktiver und Placebo-Behandlung zu detektieren, bei 61 %.</p> <p>Gemäß Protokoll ist eine kombinierte Analyse der Studien APeX-J und APeX-2 vorgesehen. Die kombinierten Studien haben eine Fallzahl von 40 Patienten pro Behandlungsgruppe (APeX-J = 8; APeX-2 = 32). Bei ansonsten gleichen Voraussetzungen ergibt sich eine Power für einen paarweisen Vergleich mit Placebo von <math>&gt; 99</math> %.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Zwischenanalysen:</b></p> <p>Zwischenanalysen werden möglicherweise während des laufenden Teil 2 und Teil 3 durchgeführt, um behördliche Einreichungen zu unterstützen.</p> <p><b>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</b></p> <p>Die Teilnahme an der Studie war streng freiwillig, ein Patient konnte seine Einwilligung jederzeit widerrufen.</p> <p>Ein Patient wurde aus den folgenden Gründen von der Studienmedikation ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jegliches Auftreten eines abnormalen Laborparameters oder eines UE, das nach Ansicht des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten einschränkt, an den studienspezifischen Prozeduren teilzunehmen, oder das Risikoprofil des Patienten derartig verändert, dass die weitere Teilnahme nicht im besten Sinne des Patienten ist.</li> <li>Wiederauftreten einer behandlungsbedingten bestätigten Erhöhung von AST oder ALT <math>&gt; 5</math>-fach ULN, wenn die Behandlung mit Berotralstat wieder aufgenommen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde, nachdem die Unterbrechungskriterien (siehe Studienprotokoll) erreicht wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsbedingte Erhöhung von ALT oder AST &gt; 3-fach ULN kombiniert mit entweder einer Laboranomalität, die auf eine signifikante hepatische Vergiftung (z. B. Erreichen des Hy's Gesetz, Gesamtbilirubin &gt; 2-fach ULN ODER mit INR &gt; 1,5) oder mit Symptomen einer akuten Hepatitis (z. B. schweres Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Druckempfindlichkeit, Fieber, Ausschlag und/oder Eosinophilie [<math>&gt; 5\%</math>]).</li> <li>• Spätere Feststellung, dass Einschlusskriterien nicht erfüllt oder Ausschlusskriterien erfüllt sind.</li> <li>• Vorübergehendes oder Neuauftreten einer Erkrankung oder Beschwerden, welches nach Ansicht des Prüfarztes die Erhebung des klinischen Status in einem bedeutenden Maß beeinträchtigt.</li> <li>• Ein QTcF &gt; 500 ms (durch EKG bestätigt).</li> <li>• Erhöhung des QTcF &gt; 60 ms (durch wiederholtes EKG bestätigt) vom mittleren QTcF (durch dreifachen EKG zu Baseline erhoben) und einem simultanen absoluten QTcF von &gt; 450 ms (Männer) oder &gt; 470 ms (Frauen).</li> <li>• Patienten mit einem der Studienmedikation zugeschriebenen Ausschlag vom Grad 3 oder 4 wie in den Kriterien der DMID „Skin-mucotaneous“ beschrieben. Diese Patienten wurden von der Einnahme der Studienmedikation ausgeschlossen und nach bestmöglicher medizinischer Versorgung behandelt. Alle Patienten mit einem vermuteten arzneimittelbedingten Ausschlag mussten einer besonderen Beurteilung des Ausschlags unterzogen werden. Ein Ausschlag vom Grad 3 war definiert als Vesikulierung, feuchte Abschuppung oder Ulzerierung. Ein Ausschlag vom Grad 4 war definiert als exfoliative Dermatitis, Schleimhautbeteiligung, Kokardenerthem oder vermutetes Stevens-Johnson Syndrom oder Operations-bedürftige Nekrose. Patienten mit einem Ausschlag vom Grad 1 oder Grad 2 konnten weiter Berotralstat erhalten, wenn dies vom Prüfarzt, Patienten oder Sponsor als angemessen erachtet wird.</li> </ul> <p>Patienten, welche die Studienmedikation während Teil 1 abbrachen, wurden angehalten an allen regulären Visitentagen und Prozeduren bis einschließlich Woche 24 teilzunehmen.</p> <p>Patienten, welche die Studienmedikation in Teil 1 oder Teil 2 aufgrund eines der genannten Gründe abbrachen, waren nicht für die Teilnahme an Teil 2 bzw. Teil 3 der Studie zugelassen.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung	Die Patienten wurden mittels eines IxRS randomisiert.



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	der zufälligen Zuteilung	
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde nach Baseline Angioödem-Eventrate stratifiziert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Es handelt sich um eine doppelblinde Studie für Teil 1 und Teil 2. Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonals, den Patienten und gegenüber den Mitarbeitern der klinischen Forschung. Teil 3 wird offen durchgeführt.</p> <p>Die Patienten wurden mittels eines IxRS randomisiert.</p> <p>Während Teil 1 sind Mitarbeiter des Sponsors ebenfalls gegenüber der Studienmedikation verblindet mit Ausnahme der Mitarbeiter, die für die Verwaltung des klinischen Prüfmaterials verantwortlich sind. Mitarbeiter, welche gegenüber der Zuweisung der Studienmedikation nicht verblindet sind, haben keinen Zugang zu Informationen auf Patientenebene für die Dauer der Studie. Mitarbeiter des Sponsors, welche mit den Studienzentren interagieren, verbleiben verblindet für Teil 2 der Studie, jedoch kann es beim Ausfüllen und Bearbeiten von notwendigen behördlichen Unterlagen zu einer Entblindung kommen.</p> <p>Zu jeder Zeit konnten vom unabhängigen DMC verschiedene Stufen der Verblindung erwirkt werden, um die Sicherheit des Patienten zu evaluieren.</p>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden mittels eines IxRS randomisiert.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) verblindet b) verblindet c) verblindet</p> <p>Während Teil 1 sind Mitarbeiter des Sponsors ebenfalls gegenüber der Studienmedikation verblindet mit Ausnahme der Mitarbeiter, die für die Verwaltung des klinischen Prüfmaterials verantwortlich sind. Mitarbeiter, welche gegenüber der Zuweisung der Studienmedikation nicht verblindet sind, haben keinen Zugang zu Informationen auf Patientenebene für die Dauer der Studie. Mitarbeiter des Sponsors, welche mit den Studienzentren interagieren, verbleiben verblindet für Teil 2 der Studie, jedoch kann es beim Ausfüllen und Bearbeiten von notwendigen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		behördlichen Unterlagen zu einer Entblindung kommen.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Berotrastat und Placebo wurden als identische Hartkapseln aus Gelatine auf die gleiche Art und Weise zu gleichen Zeitpunkten von den Patienten eingenommen.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Es wurden 4 Endpunkte getestet: ein primärer Endpunkt und 3 sekundäre Endpunkte. Für jeden Endpunkt wurden 2 potenzielle Dosen gegenüber Placebo getestet. Die Typ 1 Fehlerrate wurde innerhalb der Studie über eine Kombination von hierarchischem Testen und der Hochberg Prozedur kontrolliert. Die 4 Endpunkte wurden in hierarchischer Art getestet und die 2 Dosen wurden mittels der Schritt-für-Schritt Hochberg Prozedur für jedes Level der Hierarchie getestet.</p> <p>Der erste zu testende Endpunkt ist der primäre Endpunkt, die Rate an Experten-bestätigten Angioödem-Events während der gesamten 24-wöchigen Behandlungsphase von Teil 1. Mittels der Schritt-für-Schritt Hochberg Prozedur wurde jede der 2 Dosen bei einem <math>\alpha = 0,05</math> aktiver Komparator gegen Placebo getestet. Wenn das Maximum der zwei p-Werte <math>&lt; 0,05</math> war, wurde die Nullhypothese eines nicht vorhandenen Unterschieds zwischen den Raten der Angioödem-Events für Patienten auf Placebo und aktiver Behandlung für beide Dosierungen verworfen und die Testung fuhr mit dem nächsten Endpunkt in der Hierarchie mit einem <math>\alpha = 0,05</math> fort. Wenn das Maximum der zwei p-Werte <math>&gt; 0,05</math>, das Minimum der zwei p-Werte jedoch <math>&lt; 0,025</math> war, wurde die Nullhypothese für die Dosis mit <math>p &lt; 0,025</math> verworfen und die Testung fuhr nur mit dieser Dosis mit dem nächsten Endpunkt und einem <math>\alpha = 0,025</math> fort. Andererseits wurde die Nullhypothese für beide Dosierungen nicht verworfen, die Testung gestoppt und der nächste Endpunkt in der Hierarchie konnte getestet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1. Rate der Experten-bestätigten Angioödem-Events während der Dosierung innerhalb der gesamten 24-wöchigen Behandlungsperiode.</li> <li>- 2. Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen bis einschließlich Woche 24.</li> <li>- 3. Rate der Experten-bestätigten Angioödem-Events während der Dosierung innerhalb der effektiven Behandlungsperiode (beginnend mit Tag 8 bis einschließlich Woche 24).</li> <li>- 4. Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 24 (Gesamtscore).</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für den primären Endpunkt und für die sekundären Endpunkte wurden folgende Subgruppenanalysen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geschlecht</li> <li>- Abstammung (kaukasisch vs. andere)</li> <li>- Baseline Angioödem-Eventrate (<math>\geq 2</math> Angioödem-Events pro Monat vs. <math>&lt; 2</math> Angioödem-Events pro Monat)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Altersgruppe (12 bis 17, 18 bis 64, ≥ 65 Jahre)</li> <li>- Region (Nordamerika vs. Japan vs. Europa)</li> <li>- Gewichtskategorie (&lt; 62,60 kg und ≥ 62,60 kg; Schwellenwert entspricht dem Median der ITT Population)</li> <li>- BMI Kategorie (Kategorisierung des BMI basierte auf dem vom CDC angegebenen Werten für Erwachsene: &lt; 18,5 kg/m<sup>2</sup>: Untergewicht, 18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>: Normalgewicht, 25,0 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>: Übergewicht, &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>: Fettleibigkeit (nach McDowell, Hughes <i>et al.</i> 2006 [15])</li> <li>- Vorherige Verwendung von Androgenen (ja vs. nein)</li> </ul> <p>Aufgrund der geringen Studiengröße wurden für die APeX-J allein keine Subgruppenanalysen durchgeführt.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Es wurden 19 Patienten in einem Verhältnis von 1:1:1 auf die Behandlungsarme Berotralstat 110 mg (6 Patienten), Berotralstat 150 mg (7 Patienten) und Placebo (6 Patienten) randomisiert.</p> <p>b) Es erhielten 19 Patienten (Safety Population) die tatsächlich geplante Behandlung: Berotralstat 110 mg (6 Patienten), Berotralstat 150 mg (7 Patienten) und Placebo (6 Patienten).</p> <p>c) Es wurden 19 Patienten (ITT Population) berücksichtigt.</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Patienten mit vorzeitigem Abbruch der Einnahme der Studienmedikation</b></p> <p style="padding-left: 40px;"><b>Berotralstat (110 mg):</b> Gesamt = 0 Keine Abbrüche</p> <p style="padding-left: 40px;"><b>Berotralstat (150 mg)</b> Gesamt = 0 Keine Abbrüche</p> <p style="padding-left: 40px;"><b>Placebo</b> Gesamt = 1</p> <p><u>UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschlag = 1</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie startete am 27.12.2018 (Screening des ersten Patienten). Erster Patient randomisiert am 28.02.2019 Erster Patient dosiert am 28.03.2019 Letzte Patientensite vor Interim Cut-Off am 15.11.2019 Datenbanksperre der primären Analyse (Ende von Teil 1): 06.12.2019 Datenbanksperre für die Analyse des Teil 2: 29.052020 Geplantes Studienende: September 2021
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
<b><sup>a</sup> nach CONSORT 2010.</b>		
<p>ACE: Angiotensin Converting Enzyme; AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; C1-INH: Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor); C4: Komplement 4 (complement 4); CDC: Center for Disease Control and Prevention; CYP: Cytochrom P450; DMC: Data Monitoring Committee; DMID: Division of Microbiology and Infectious Diseases; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: European Quality of Life – 5 Dimensionen, 5 Level; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Humanes Immundefizienz Virus; INR: Internationale normalisierte Rate; ITT: Intention to treat; IU: internationale Einheit (international unit); IxRS: Interaktives (Web/Voice)-Response-System; LLN: Normwertuntergrenze (lower limit of normal); P-gp: P-Glykoprotein; PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PP: Per Protokoll; QD: einmal täglich (quaque die); QoL: Lebensqualität (Quality of Life); QTcF: QT-Intervall korrigiert nach Fridericia (QT interval corrected by Fridericia's formula); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (standard deviation); SERPING-1: Serpin Family G Member 1; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (treatment emergent adverse event); TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Normwertobergrenze (upper limit of normal); WPAI: Work Productivity and Activity Impairment</p>		

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

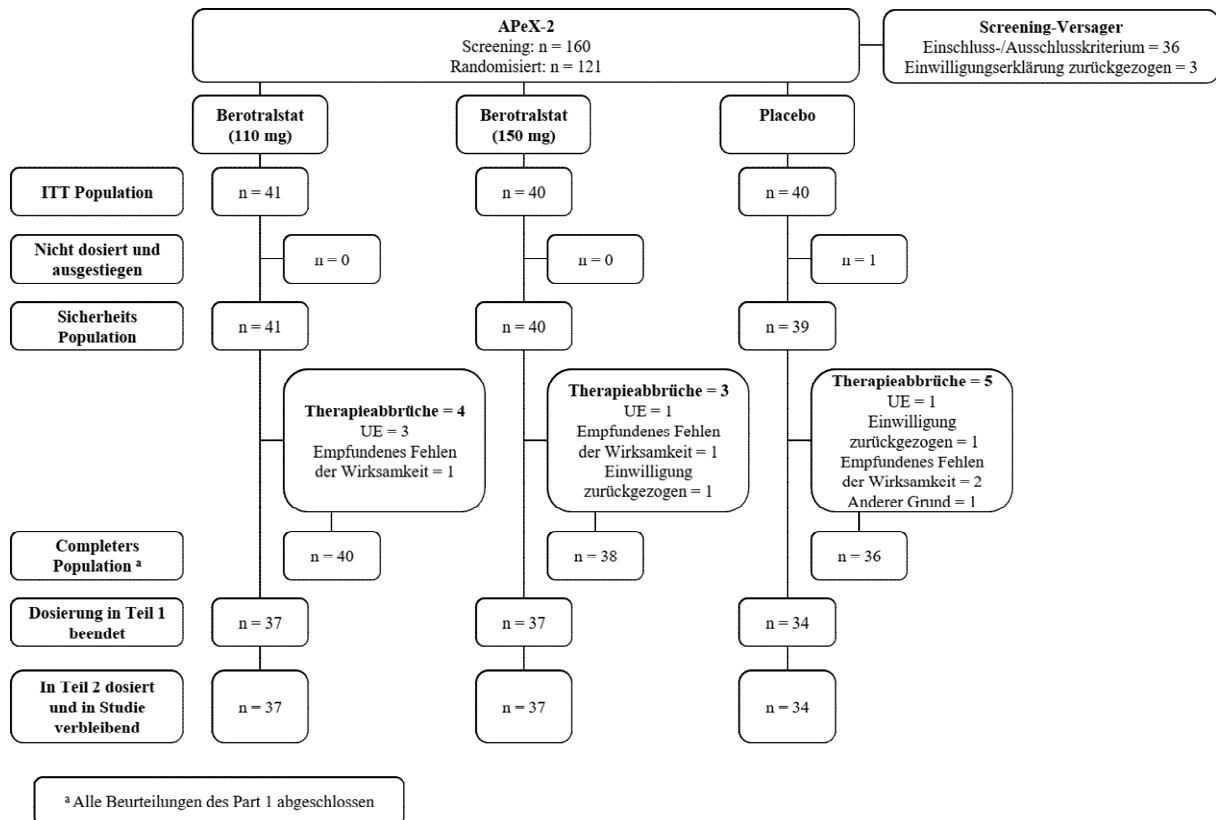


Abbildung 4-48: Patientenfluss der Studie APeX-2

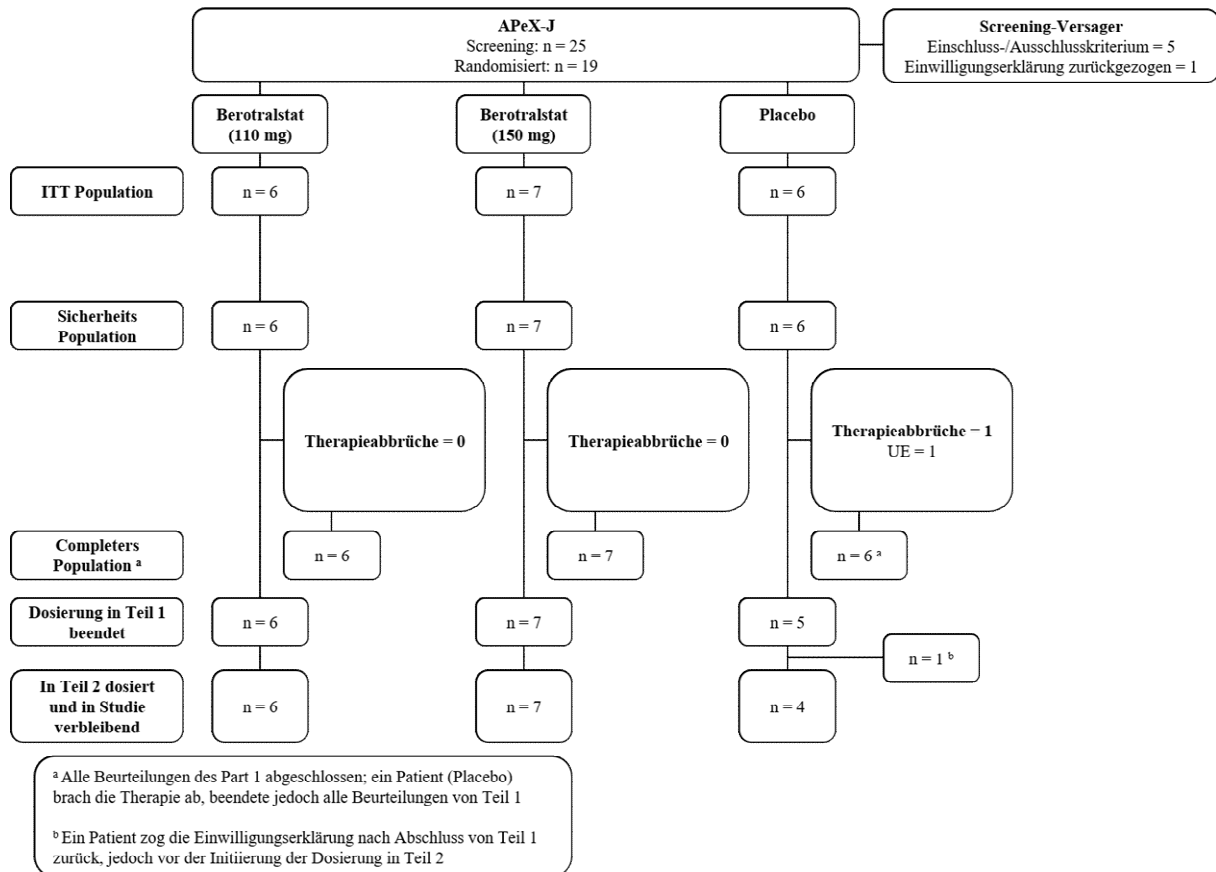


Abbildung 4-49: Patientenfluss der Studie APeX-J

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APeX-2

**Studie: APeX-2 (BCX7353-302)****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: BioCryst Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Dose Levels of BCX7353 as an Oral Treatment for the Prevention of Attacks in Subjects with Hereditary Angioedema [5]	A
Primärpublikation: Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [6]	B
Studienprotokoll: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of bcx7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema [25]	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die Studie APeX-2 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte parallele Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei oralen Dosierungen Berotralstat in der Prävention von Attacken bei Patienten mit HAE im Vergleich zu Placebo. Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung. Es erfolgte eine 1:1:1 Randomisierung auf die drei Behandlungsarme (Berotralstat 110 mg, Berotralstat 150 mg, Placebo). Dabei wurde eine Stratifizierung nach der HAE-Attackenrate von Screening bis Randomisierung ( $\geq 2$  Attacken/Monat vs.  $< 2$  Attacken/Monat) vorgenommen. Die Dosierung Berotralstat 110 mg ist nicht Bestandteil der europäischen Zulassung, es wurde daher auf eine weitere Darstellung des Berotralstat 110 mg-Arms innerhalb dieses Dossiers verzichtet. A, B, C

---



1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IxRS.  
A, B, C

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IxRS.  
A, B, C

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.  
A, B, C

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.  
A, B, C

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.  
A, B, C

---

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.  
A, B, C

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie APeX-2 ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte parallele Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei oralen Dosierungen Berotralstat in der Prävention von Attacken bei Patienten mit HAE im Vergleich zu Placebo. Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung. Es erfolgte eine 1:1:1 Randomisierung auf die drei Behandlungsarme (Berotralstat 110 mg, Berotralstat 150 mg, Placebo). Dabei wurde eine Stratifizierung nach der HAE-Attackenrate von Screening bis Randomisierung ( $\geq 2$  Attacken/Monat vs.  $< 2$  Attacken/Monat) vorgenommen. Die Dosierung Berotralstat 110 mg ist nicht Bestandteil der europäischen Zulassung, es wurde daher auf eine weitere Darstellung des Berotralstat 110 mg-Arms innerhalb dieses Dossiers verzichtet.  
A, B, C

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: HAE-Attackenrate****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.  
A, B, C

---

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

---

Es traten weder Protokollverletzter noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „HAE-Attackenrate“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.  
A, B, C

---

### Endpunkt: Attackenfreiheit

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.  
A, B, C

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

---

Es traten weder Protokollverletzte noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.  
A, B

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
A, B

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

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

---

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Attackenfreiheit“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.  
A, B, C

---

**Endpunkt: Angioödemsymptome**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.  
A, B, C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

Es traten weder Protokollverletzter noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.  
A, B

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Angioödemsymptome“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.  
A, B, C

---

**Endpunkt: EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.

---

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

---

Es traten weder Protokollverletzte noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

A, B, C

---

**Endpunkt: AE-QoL****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.

A, B, C

---

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

---

Es traten weder Protokollverletzter noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.

A, B

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
A, B

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

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

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.  
A, B, C

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „AE-QoL“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.  
A, B, C

---

#### Endpunkt: TSQM

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.  
A, B, C

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

---

Es traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.  
A, B

---



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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „TSQM“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.  
A, B, C

---

**Endpunkt: WPAI (Frage 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.  
A, B, C

---

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

---

Es traten weder Protokollverletzter noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „WPAI (Frage 6)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.  
A, B, C

---

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

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.  
A, B, C

---

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

---

Es traten weder Protokollverletzter noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.  
A, B, C

---

Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APeX-J

**Studie: APeX-J (BCX7353-301)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of two Dose Levels of BCX7353 as an Oral Treatment for the Suppression of Events in Subjects with Hereditary Angioedema [7]	A
Primärpublikation: Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial [22]	B
Studienprotokoll: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of two dose levels of bcx7353 as an oral treatment for the prevention of attacks in subjects with hereditary angioedema [40]	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie APeX-J ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte parallele Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei oralen Dosierungen Berotralstat (110 mg und 150 mg Berotralstat) in der Prävention von Attacken bei Patienten mit HAE im Vergleich zu Placebo. Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung. Es erfolgte eine 1:1:1 Randomisierung auf die drei Behandlungsarme (Berotralstat 110 mg, Berotralstat 150 mg, Placebo). Dabei wurde eine Stratifizierung nach der Rate von Angioödem-Events von Screening bis Randomisierung ( $\geq 2$  Angioödem-Events/Monat vs.  $< 2$  Angioödem-Events/Monat) vorgenommen. Die Dosierung Berotralstat 110 mg ist nicht Bestandteil der europäischen Zulassung, es wurde daher auf eine weitere Darstellung des Berotralstat 110 mg-Arms innerhalb dieses Dokuments verzichtet.

A, B, C

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IxRS.

---

A, B, C

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IxRS.

---

A, B, C

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend.

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.

---

A, B, C

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.  
A, B, C

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung.  
A, B, C

---

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.  
A, B, C

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie APeX-J ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte parallele Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei oralen Dosierungen Berotralstat (110 mg und 150 mg Berotralstat) in der Prävention von Attacken bei Patienten mit HAE im Vergleich zu Placebo. Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung. Es erfolgte eine 1:1:1 Randomisierung auf die drei Behandlungsarme (Berotralstat 110 mg, Berotralstat 150 mg, Placebo). Dabei wurde eine Stratifizierung nach der Rate von Angioödem-Events von Screening bis Randomisierung ( $\geq 2$  Angioödem-Events/Monat vs.  $< 2$  Angioödem-Events/Monat) vorgenommen. Die Dosierung Berotralstat 110 mg ist nicht Bestandteil der europäischen Zulassung, es wurde daher auf eine weitere Darstellung des Berotralstat 110 mg-Arms innerhalb dieses Dossiers verzichtet.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: HAE-Attackenrate****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.  
A, B, C

---

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

---

Es traten weder Protokollverletzter noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „HAE-Attackenrate“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.  
A, B, C

---

### Endpunkt: Attackenfreiheit

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.  
A, B, C

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

---

Es traten weder Protokollverletzter noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.  
A, B

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
A, B

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein



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

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Attackenfreiheit“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

A, B, C

---

**Endpunkt: Angioödemsymptome**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.

A, B, C

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

Es traten weder Protokollverletzter noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.

A, B

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.

A, B

---

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

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.

A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Angioödemsymptome“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

A, B, C

---

**Endpunkt: EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.

A, B, C

---

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

---

Es traten weder Protokollverletzter noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.

A, B

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
A, B

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

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

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.  
A, B, C

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.  
A, B, C

---

#### Endpunkt: AE-QoL

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.  
A, B, C

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

---

Es traten weder Protokollverletzer noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „AE-QoL“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.  
A, B, C

---

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

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.  
A, B, C

---

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

---

Es traten weder Protokollverletzter noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „TSQM“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.  
A, B, C

---

**Endpunkt: WPAI (Frage 6)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.  
A, B, C

---

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

---

Es traten weder Protokollverletzter noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „WPAI (Frage 6)“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.  
A, B, C

---

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

---

Die Zuweisung der Studienmedikation erfolgt verblindet gegenüber dem Prüfarzt, dem Studienpersonal, den Patienten und den Mitarbeitern der klinischen Forschung.  
A, B, C

---

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

---

Es traten weder Protokollverletzter noch Lost-to-follow-up Patienten in relevanter Anzahl auf.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine Hinweise auf eine verzerrte Darstellung.  
A, B

---

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

---

Es fanden sich keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten.  
A, B, C

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Durchführung des bewertungsrelevanten Teil I der Studie erfolgte doppelblind. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.  
A, B, C

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---



2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*  
*Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

---



---

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## **Anhang 4-G: Tabellen Anhang**

**G.1: Sensitivitätsanalysen**

Anhang 4-G-Tabelle 4-1 Charakterisierung der Studienpopulationen (APeX-2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PP Population)

<b>APeX-2</b>	<b>Berotrastat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>PP Population</b>	<b>N = 37</b>	<b>N = 33</b>
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW (SD)	40,7 (14,17)	44,5 (13,99)
Median	39,0	44,0
Min; Max	12; 69	14; 68
<b>Altersgruppe (Jahre)</b>		
12 – 17 Jahre, n (%)	2 (5,4)	2 (6,1)
18 – 64 Jahre, n (%)	34 (91,9)	29 (87,9)
≥ 65 Jahre, n (%)	1 (2,7)	2 (6,1)
65 – 74 Jahre, n (%)	1 (2,7)	2 (6,1)
<b>Geschlecht</b>		
Männlich, n (%)	16 (43,2)	9 (27,3)
Weiblich, n (%)	21 (56,8)	24 (72,7)
<b>Abstammung</b>		
Schwarz oder Afroamerikaner, n (%)	1 (2,7)	0 (0)
Kaukasisch, n (%)	35 (94,6)	32 (97,0)
Andere, n (%)	1 (2,7)	1 (3,0)
<b>Ethnie</b>		
Hispanisch oder Latino, n (%)	2 (5,4)	1 (3,0)
Nicht-Hispanisch oder Latino, n (%)	35 (94,6)	31 (93,9)
Nicht berichtet <sup>1</sup> , n (%)	0 (0)	1 (3,0)
<b>Gewicht beim Screening (kg)</b>		
MW (SD)	88,21 (20,523)	85,41 (22,529)
Median	82,10	77,00
Min; Max	57,5; 149,7	57,3; 134,7
<b>BMI beim Screening (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
MW (SD)	30,45 (6,804)	29,93 (7,093)
Median	28,60	28,50
Min; Max	21,0; 54,1	19,9; 51,0
<b>Anzahl der Patienten mit <sup>1</sup>:</b>		
Normalgewicht, n (%)	7 (18,9)	8 (24,2)
Übergewicht, n (%)	15 (40,5)	13 (39,4)
Fettleibigkeit, n (%)	15 (40,5)	12 (36,4)



<b>APeX-2</b>	<b>Berotrastat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>PP Population</b>	<b>N = 37</b>	<b>N = 33</b>
<sup>1</sup> Die Kategorisierung des BMI erfolgte anhand der CDC berichteten Werte für Erwachsene: < 18,5 kg/m <sup>2</sup> = Untergewicht; 18,5 – 24,9 kg/m <sup>2</sup> = Normalgewicht; 25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> = Übergewicht; ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> = Fettleibigkeit BMI: Body Mass Index; CDC: Center for Disease Control and Prevention; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; PP: Per Protocol; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (standard deviation)		

Anhang 4-G-Tabelle 4-2 Charakterisierung der Studienpopulationen (APeX-J) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (PP Population)

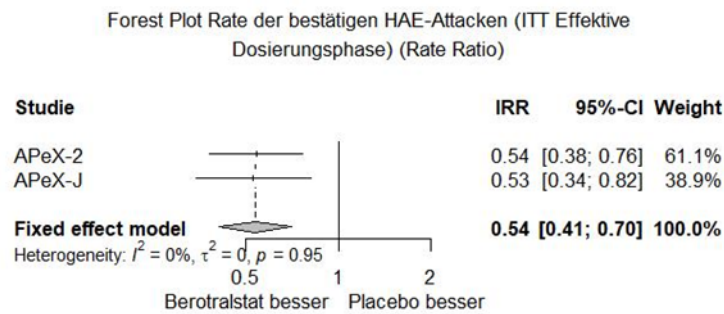
<b>APeX-J</b>	<b>Berotrastat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT Population</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 5</b>
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW (SD)	37,3 (9,05)	45,8 (11,76)
Median	39,0	40,0
Min; Max	21; 49	36; 60
<b>Altersgruppe (Jahre)</b>		
12 – 17 Jahre, n (%)	0 (0)	0 (0)
18 – 64 Jahre, n (%)	7 (100)	5 (100)
≥ 65 Jahre, n (%)	0 (0)	0 (0)
65 – 74 Jahre, n (%)	0 (0)	0 (0)
<b>Geschlecht</b>		
Männlich, n (%)	1 (14,3)	1 (20,0)
Weiblich, n (%)	6 (85,7)	4 (80,0)
<b>Abstammung</b>		
Asiatisch, n (%)	6 (85,7)	5 (100)
Schwarz oder Afroamerikaner, n (%)	0 (0)	0 (0)
Kaukasisch, n (%)	0 (0)	0 (0)
Andere, n (%)	1 (14,3)	0 (0)
<b>Ethnie</b>		
Hispanisch oder Latino, n (%)	1 (14,3)	0 (0)
Nicht-Hispanisch oder Latino, n (%)	6 (85,7)	5 (100)
Nicht berichtet, n (%)	0 (0)	0 (0)

<b>APeX-J</b>	<b>Berotrastat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>ITT Population</b>	<b>N = 7</b>	<b>N = 5</b>
<b>Gewicht beim Screening (kg)</b>		
MW (SD)	56,83 (9,914)	75,42 (15,770)
Median	52,80	68,70
Min; Max	46,9; 73,9	61,0; 93,0
<b>BMI beim Screening (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
MW (SD)	22,31 (4,953)	29,34 (5,979)
Median	20,00	27,00
Min; Max	19,5; 33,0	23,2; 37,2
<b>Anzahl der Patienten mit <sup>1</sup>:</b>		
Untergewicht, n (%)	0 (0)	0 (0)
Normalgewicht, n (%)	6 (85,7)	1 (20,0)
Übergewicht, n (%)	0 (0)	2 (40,0)
Fettleibigkeit, n (%)	1 (14,3)	2 (40,0)
<sup>1</sup> Die Kategorisierung des BMI erfolgte anhand der CDC berichteten Werte für Erwachsene: < 18,5 kg/m <sup>2</sup> = Untergewicht; 18,5 – 24,9 kg/m <sup>2</sup> = Normalgewicht; 25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> = Übergewicht; ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> = Fettleibigkeit BMI: Body Mass Index; CDC: Center for Disease Control and Prevention; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; PP: Per Protocol; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Standardabweichung (standard deviation)		

Anhang 4-G-Tabelle 4-3: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; effektive Dosierungsphase; Sensitivitätsanalyse)

<b>Studie</b>	<b>Berotrastat 150 mg</b>	<b>Placebo</b>	<b>Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert</b>
<b>APeX-2</b>			
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	0,54 [0,38; 0,76] <b>&lt; 0,001</b>
n (%) <sup>1</sup>	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	
MW (SD)	1,552 (1,6390)	2,490 (1,6135)	
Median	1,037	2,420	
Min; Max	0,00; 7,43	0,00; 7,43	
Geschätzte Rate	1,28	2,38	

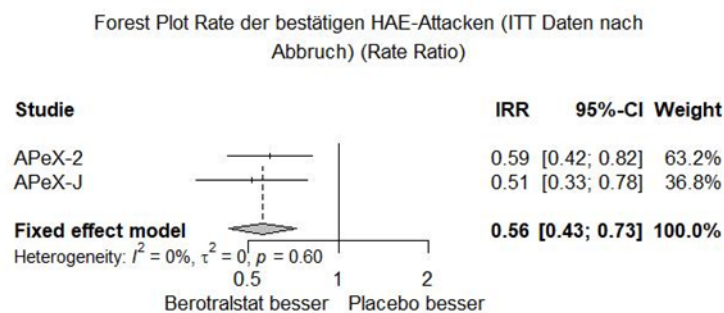
Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-J</b>			
N	<b>7</b>	<b>6</b>	0,53 [0,34; 0,81] <b>0,004</b>
n (%)	7 (100)	6 (100)	
MW (SD)	1,136 (0,9564)	2,775 (1,6472)	
Median	0,691	2,623	
Min; Max	0,17; 2,42	0,69; 5,70	
Geschätzte Rate	1,14	2,15	
<p><sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation.</p> <p>HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation)</p>			



Anhang 4-G-Abbildung 4-1: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; effektive Dosierungsphase; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotrastat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio

Anhang 4-G-Tabelle 4-4: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten; Sensitivitätsanalyse)

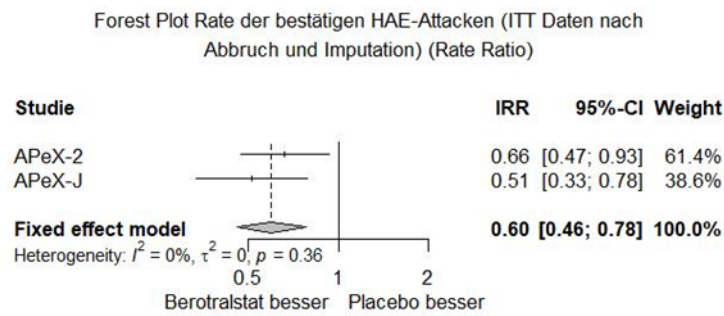
Studie Population	Berotrastat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>			
N	<b>40</b>	<b>40</b>	0,59 [0,42; 0,81] <b>0,001</b>
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	
MW (SD)	1,639 (1,6996)	2,399 (1,5950)	
Median	1,160	2,167	
Min; Max	0,00; 7,46	0,00; 7,46	
Geschätzte Rate	1,35	2,31	
<b>APeX-J</b>			
N	<b>7</b>	<b>6</b>	0,51 [0,33; 0,78] <b>0,002</b>
n (%)	7 (100)	6 (100)	
MW (SD)	1,089 (0,9168)	2,734 (1,6360)	
Median	0,663	2,568	
Min; Max	0,17; 2,32	0,66; 5,63	
Geschätzte Rate	1,09	2,13	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation)			



Anhang 4-G-Abbildung 4-2: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotrastat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio

Anhang 4-G-Tabelle 4-5: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten, fehlende Werte wurden imputiert; Sensitivitätsanalyse)

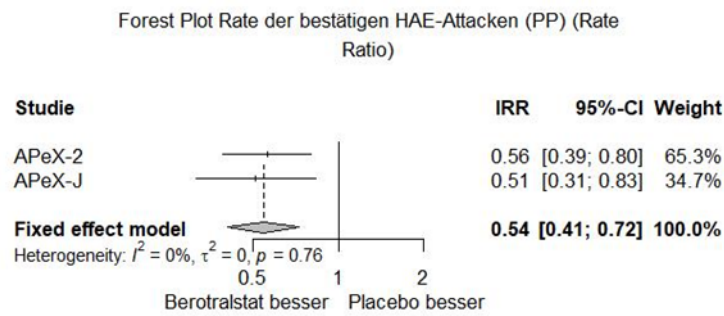
Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>			
N	<b>40</b>	<b>40</b>	0,66 [0,47; 0,93] <b>0,016</b>
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	
MW (Spanne der SD)	1,731 (1,6905; 1,7158)	2,441 (1,5696; 1,6649)	
SE	0,2693	0,2589	
Spanne der Mediane	1,160; 1,243	2,167; 2,320	
Min; Max	1,70; 1,77	2,38; 2,53	
Geschätzte Rate	1,56	2,37	
<b>APeX-J</b>			
N	<b>7</b>	<b>6</b>	0,51 [0,33; 0,78] <b>0,002</b>
n (%)	7 (100)	6 (100)	
MW (SD)	1,089 (0,9168)	2,734 (1,6360)	
SE	0,3465	0,6679	
Median	0,663	2,568	
Min; Max	0,17; 2,32	0,66; 5,63	
Geschätzte Rate	1,09	2,13	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error)			



Anhang 4-G-Abbildung 4-3: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; ITT Population; einschließlich der nach Therapieabbruch beobachteten Daten, fehlende Werte wurden imputiert; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio

Anhang 4-G-Tabelle 4-6: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; PP Population; Sensitivitätsanalyse)

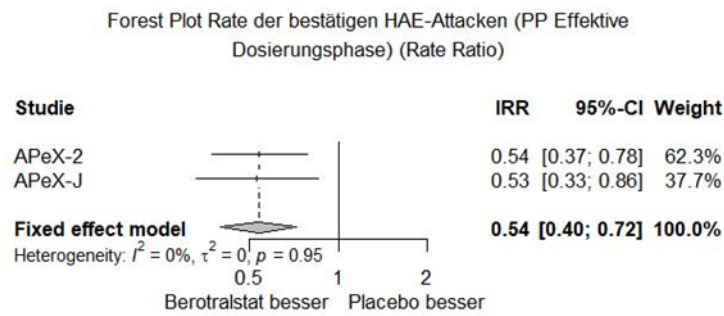
Studie	Berotralstat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>			
<b>N</b>	<b>37</b>	<b>33</b>	0,56 [0,39; 0,80] <b>0,001</b>
n (%)	37 (100)	33 (100)	
MW (SD)	1,605 (1,5848)	2,372 (1,6302)	
Median	1,160	2,167	
Min; Max	0,00; 7,46	0,00; 7,46	
Geschätzte Rate	1,31	2,36	
<b>APeX-J</b>			
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	0,51 [0,31; 0,83] <b>0,007</b>
n (%)	7 (100)	5 (100)	
MW (SD)	1,089 (0,9168)	2,750 (1,8285)	
Median	0,663	2,485	
Min; Max	0,17; 2,32	0,66; 5,63	
Geschätzte Rate	1,06	2,07	
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PP: Per Protokoll; SD: Standardabweichung (standard deviation)			



Anhang 4-G-Abbildung 4-4: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; PP Population; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio

Anhang 4-G-Tabelle 4-7: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; PP Population; effektive Dosierungsphase; Sensitivitätsanalyse)

Studie	Berotralstat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>			
<b>N</b>	<b>37</b>	<b>33</b>	0,54 [0,37; 0,78] <b>0,001</b>
n (%)	37 (100)	33 (100)	
MW (SD)	1,561 (1,6236)	2,396 (1,6441)	
Median	1,210	2,247	
Min; Max	0,00; 7,43	0,00; 7,43	
Geschätzte Rate	1,29	2,39	
<b>APeX-J</b>			
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	0,53 [0,33; 0,86] <b>0,009</b>
n (%)	7 (100)	5 (100)	
MW (SD)	1,136 (0,9564)	2,765 (1,8414)	
Median	0,691	2,420	
Min; Max	0,17; 2,42	0,69; 5,70	
Geschätzte Rate	1,11	2,08	
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PP: Per Protokoll; SD: Standardabweichung (standard deviation)			

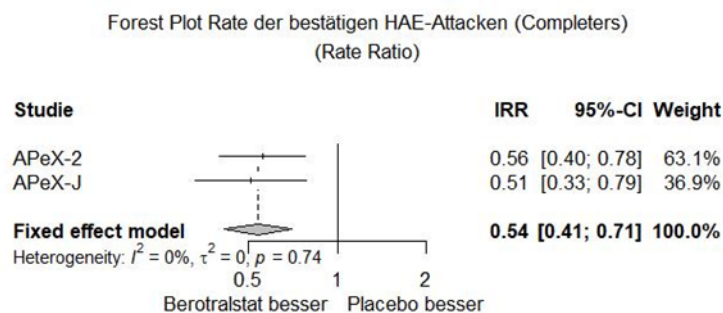


Anhang 4-G-Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; PP Population; effektive Dosierungsphase; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio

Anhang 4-G-Tabelle 4-8: Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; Completers Population; Sensitivitätsanalyse)

Studie	Berotralstat 150 mg	Placebo	Rate Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>			
<b>N</b>	<b>38</b>	<b>36</b>	0,56 [0,40; 0,78] <b>&lt; 0,001</b>
n (%)	38 (100)	36 (100)	
MW (SD)	1,576 (1,5736)	2,349 (1,5952)	
Median	1,160	2,160	
Min; Max	0,00; 7,46	0,00; 7,46	
Geschätzte Rate	1,29	2,31	
<b>APeX-J</b>			
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	0,51 [0,33; 0,79] <b>0,003</b>
n (%)	7 (100)	6 (100)	
MW (SD)	1,089 (0,9168)	2,734 (1,6359)	
Median	0,663	2,570	
Min; Max	0,17; 2,32	0,66; 5,63	
Geschätzte Rate	1,08	2,12	
HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation)			





Anhang 4-G-Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt „Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat; Completers Population; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Rate Ratio

Anhang 4-G-Tabelle 4-9: Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; PP Population; Sensitivitätsanalyse)

Studie	Berotralstat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>					
N	37	33			
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken zu Baseline</b>					
n (%)	37 (100)	33 (100)			
MW (SD)	3,131 (1,5848)	2,800 (1,1226)			
Median	2,710	2,897			
Min; Max	0,86; 6,67	1,27; 6,22			
<b>Adjustierte Rate der bestätigten HAE-Attacken in Woche 24</b>					
n (%)	37 (100)	33 (100)			
MW (SD)	1,502 (1,5270)	2,018 (1,3196)			
Median	1,160	1,667			
Min; Max	0,00; 7,29	0,00; 5,63			
<b>Relative Reduktion der Rate der bestätigten HAE-Attacken zu Woche 24</b>					
n (%)	37 (100)	33 (100)			
MW (SD)	52,093 (39,0761)	24,321 (45,3240)			
Median	63,314	26,627			
Min; Max	-58,33; 100,00	-94,78; 100,00			

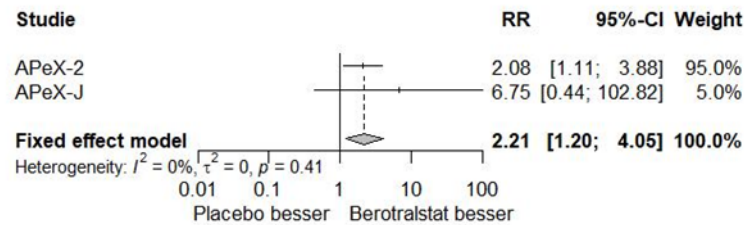
Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %)</b>					
Ja, n (%)	21 (56,8)	9 (27,3)	3,500 [1,281; 9,561]	-0,295 [-0,515; -0,074]	2,081 [1,115; 3,885]
Nein, n (%)	16 (43,2)	24 (72,7)	0,015	0,009	<b>0,021</b>
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in -bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 %)</b>					
Ja, n (%)	18 (48,6)	6 (18,2)	4,263 [1,427; 12,738]	-0,305 [-0,513; -0,097]	2,676 [1,207; 5,930]
Nein, n (%)	19 (51,4)	27 (81,8)	0,009	0,004	<b>0,015</b>
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 %)</b>					
Ja, n (%)	7 (18,9)	3 (9,1)	2,333 [0,551; 9,889]	-0,098 [-0,258; 0,062]	2,081 [0,585; 7,399]
Nein, n (%)	30 (81,1)	30 (90,9)	0,250	0,228	0,257
<b>APeX-J</b>					
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>5</b>			
<b>Rate der bestätigten HAE-Attacken zu Baseline</b>					
n (%)	7 (100)	5 (100)			
MW (SD)	1,966 (1,0733)	2,467 (1,6788)			
Median	2,188	1,965			
Min; Max	0,82; 3,94	0,89; 5,31			
<b>Adjustierte Rate der bestätigten HAE-Attacken in Woche 24</b>					
n (%)	7 (100)	5 (100)			
MW (SD)	1,065 (0,8915)	2,684 (1,8464)			
Median	0,663	2,154			
Min; Max	0,17; 2,32	0,66; 5,63			
<b>Relative Reduktion der Rate der bestätigten HAE-Attacken zu Woche 24</b>					
n (%)	7 (100)	5 (100)			
MW (SD)	52,503 (25,9195)	-6,699 (28,8199)			
Median	59,763	-6,079			
Min; Max	16,69; 82,54	-51,78; 25,44			
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %)</b>					
Ja, n (%)	4 (57,1)	0 (0)	14,143 [0,568; 352,004]	-0,479 [-0,888; -0,070]	6,750 [0,443; 102,802]
Nein, n (%)	3 (42,9)	5 (100)	0,106	0,022	0,169

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

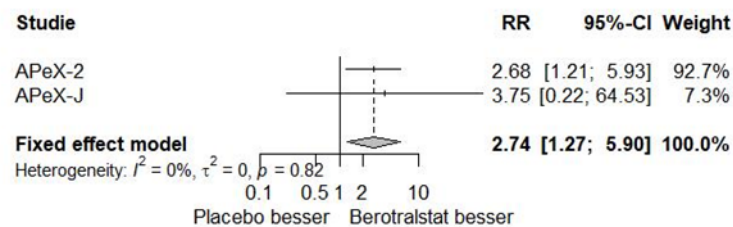
Studie	Berotalstat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 %)</b>					
Ja, n (%)	2 (28,6)	0 (0)	5,000 [0,192; 130,024]	-0,229 [-0,619; 0,161]	3,750 [0,218; 64,563]
Nein, n (%)	5 (71,4)	5 (100)	0,333	0,249	0,363
<b>Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 %)</b>					
Ja, n (%)	0 (0)	0 (0)	0,733 [0,013; 43,003]	0,021 [-0,257; 0,298]	0,750 [0,017; 32,676]
Nein, n (%)	7 (100)	5 (100)	0,881	0,883	0,881
ARR: absolute Risikoreduktion; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PP: Per Protokoll; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (standard deviation)					

**Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %)**

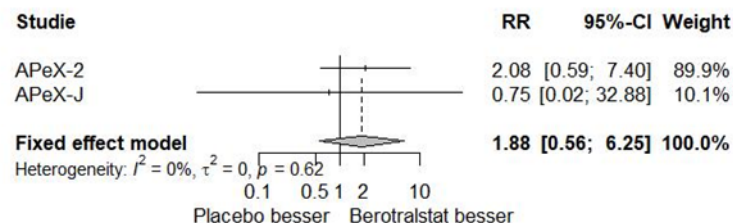
Forest Plot Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 Prozent (PP) (RR)

**Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 %)**

Forest Plot Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 Prozent (PP) (RR)

**Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 %)**

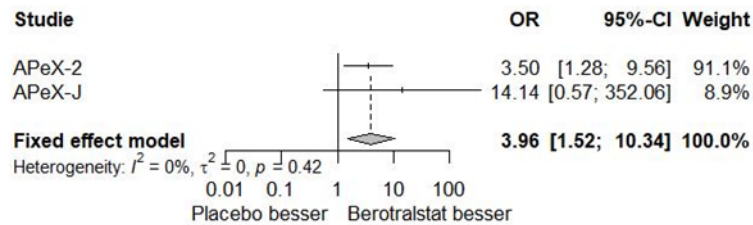
Forest Plot Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 Prozent (PP) (RR)



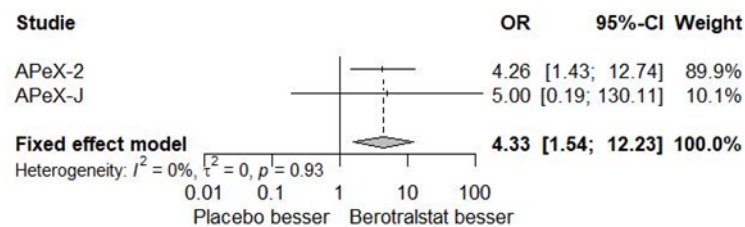
Anhang 4-G-Abbildung 4-7: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; PP Population; Sensitivitätsanalyse“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR

**Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %)**

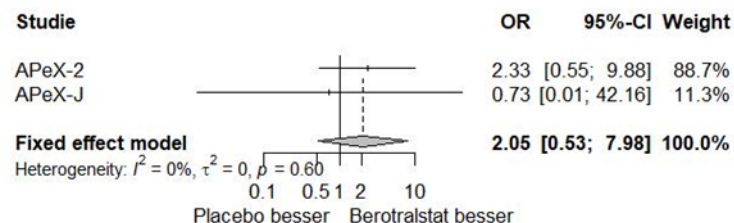
Forest Plot Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 Prozent (PP) (OR)

**Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 %)**

Forest Plot Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 Prozent (PP) (OR)

**Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 %)**

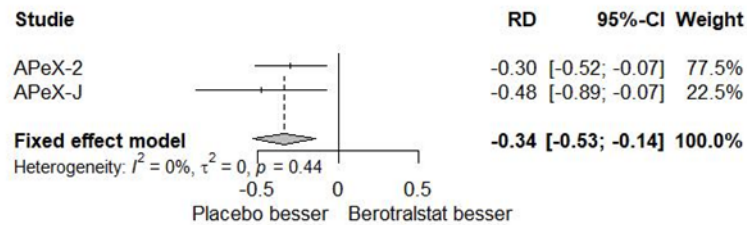
Forest Plot Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 Prozent (PP) (OR)



Anhang 4-G-Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; PP Population; Sensitivitätsanalyse“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR

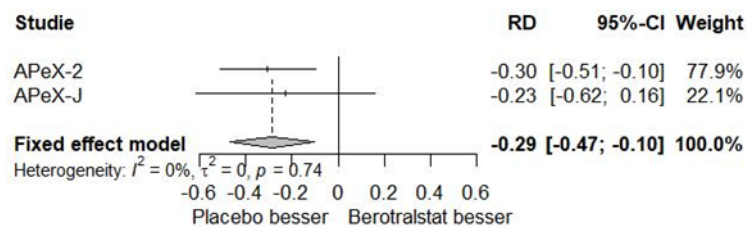
### Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %)

Forest Plot Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 Prozent (PP) (ARR)



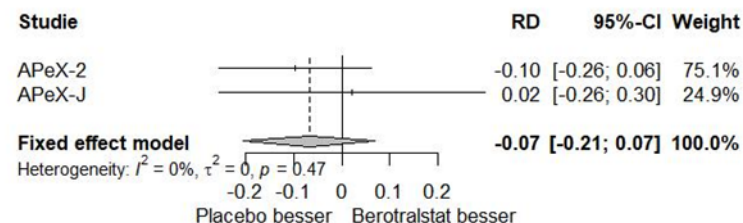
### Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 %)

Forest Plot Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 Prozent (PP) (ARR)



### Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 %)

Forest Plot Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 Prozent (PP) (ARR)



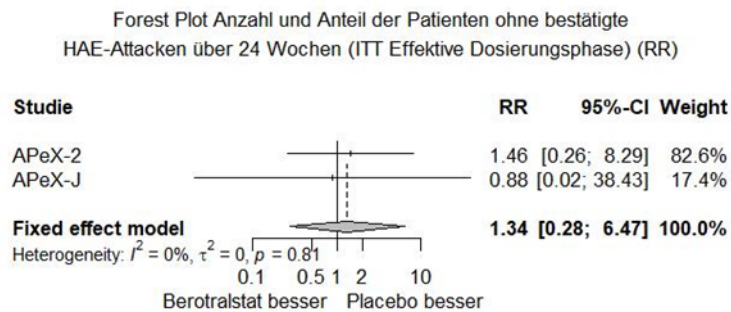
Anhang 4-G-Abbildung 4-9: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; PP Population; Sensitivitätsanalyse“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR

Anhang 4-G-Tabelle 4-10: Anzahl und Anteil der Patienten ohne HAE-Attacken über 24 Wochen (ITT Population; effektive Dosierungsphase; Sensitivitätsanalyse)

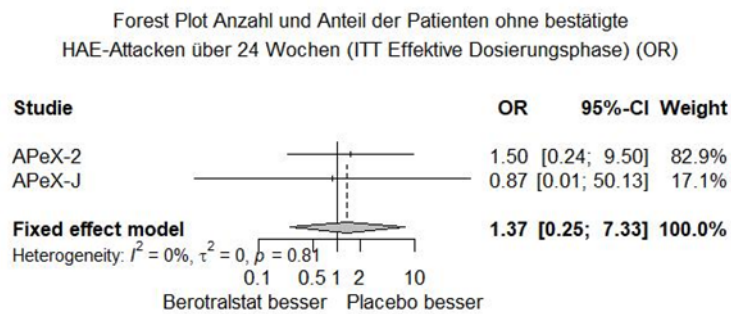
Studie	Berotalstat 150 mg	Placebo	OR [95 %-KI] p-Wert	ARR [95 %-KI] p-Wert	RR [95 %-KI] p-Wert
<b>APeX-2</b>					
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>40</b>			
<b>n/N (%)</b>	3/40 (7,5)	2/39 <sup>1</sup> (5,1)	1,500 [0,237; 9,505] 0,667	-0,024 [-0,131; 0,083] 0,664	1,463 [0,258; 8,282] 0,667
<b>APeX-J</b>					
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>			
<b>n/N (%)</b>	0/7 (0)	0/6 (0)	0,867 [0,015; 50,154] 0,945	0,009 [-0,245; 0,263] 0,945	0,875 [0,020; 38,585] 0,945

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

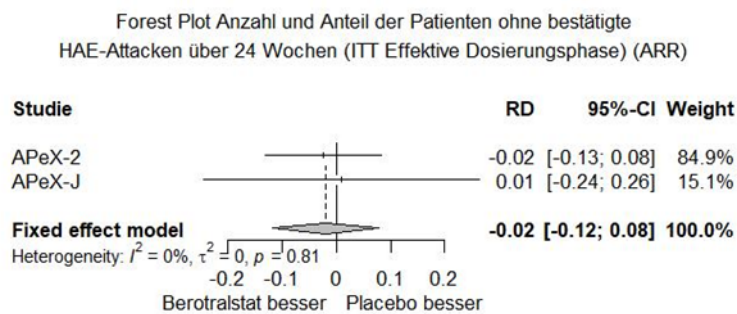
ARR: absolute Risikoreduktion; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko



Anhang 4-G-Abbildung 4-10: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population; effektive Dosierungsphase)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotalstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR



Anhang 4-G-Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population; effektive Dosierungsphase)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR



Anhang 4-G-Abbildung 4-12: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population; effektive Dosierungsphase)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR



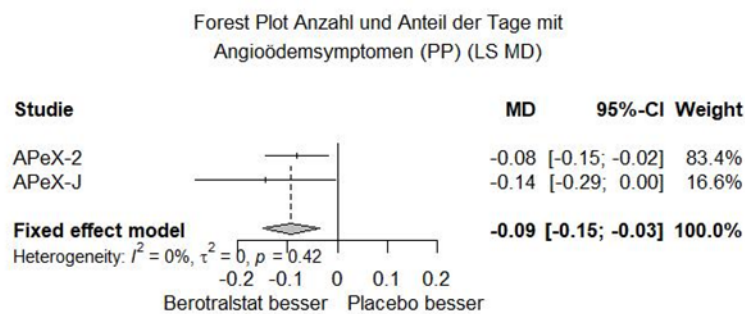
Anhang 4-G-Tabelle 4-11: Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (ITT Population; effektive Dosierungsphase; Sensitivitätsanalyse)

Studie	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Anzahl		Anteil		
<b>APeX-2</b>					
<b>N</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	-0,085 [-0,142; -0,027] <b>0,005</b>
n (%)	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	40 (100)	39 (97,5) <sup>1</sup>	
MW (SD)	18,4 (21,17)	28,2 (23,82)	0,117 (0,1301)	0,195 (0,1461)	
Median	10,5	21,0	0,068	0,142	
Min; Max	0; 88	0; 80	0,00; 0,55	0,00; 0,49	
LS Mean (SE)			0,114 (0,0204)	0,198 (0,0207)	
<b>APeX-J</b>					
<b>N</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	-0,112 [-0,233; 0,010] 0,068
n (%)	7 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (100)	
MW (SD)	16,6 (15,86)	38,0 (23,44)	0,102 (0,0979)	0,245 (0,1373)	
Median	9,0	33,0	0,056	0,234	
Min; Max	3; 46	13; 66	0,02; 0,28	0,08; 0,41	
LS Mean (SE)			0,116 (0,0366)	0,228 (0,0396)	
<sup>1</sup> Ein Patient wurde randomisiert, zog jedoch die Einwilligungserklärung vor Abschluss der Erfassung aller Baseline Charakteristika zurück und erhielt nie eine Dosis der Studienmedikation. ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error)					

Anhang 4-G-Tabelle 4-12: Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (PP Population; Sensitivitätsanalyse)

Studie Population	Berotrastat 150 mg	Placebo	Berotrastat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Anzahl		Anteil		
<b>APeX-2</b>					
<b>N</b>	<b>37</b>	<b>33</b>	<b>37</b>	<b>33</b>	-0,082 [-0,145; -0,019] <b>0,012</b>
n (%)	37 (100)	33 (100)	37 (100)	33 (100)	
MW (SD)	20,6 (21,92)	30,7 (26,06)	0,123 (0,1291)	0,193 (0,1519)	
Median	14,0	21,0	0,083	0,136	
Min; Max	0; 88	0; 84	0,00; 0,52	0,00; 0,50	
LS Mean (SE)			0,117 (0,0217)	0,199 (0,0230)	

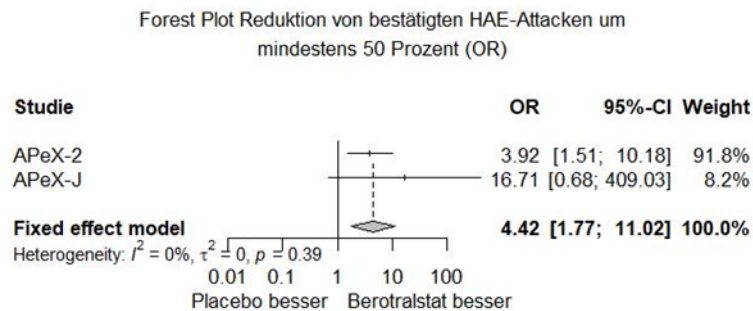
Studie Population	Berotalstat 150 mg	Placebo	Berotalstat 150 mg	Placebo	LS Mean Difference [95 %-KI] p-Wert
	Anzahl		Anteil		
<b>APeX-J</b>					
N	7	5	7	5	-0,145 [-0,286; -0,004] <b>0,046</b>
n (%)	7 (100)	5 (100)	7 (100)	5 (100)	
MW (SD)	16,6 (15,86)	45,8 (27,14)	0,098 (0,0939)	0,271 (0,1606)	
Median	9,0	60,0	0,053	0,355	
Min; Max	3; 46	13; 71	0,02; 0,27	0,08; 0,42	
LS Mean (SE)			0,110 (0,0398)	0,255 (0,0473)	
KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; PP: Per Protokoll; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error)					



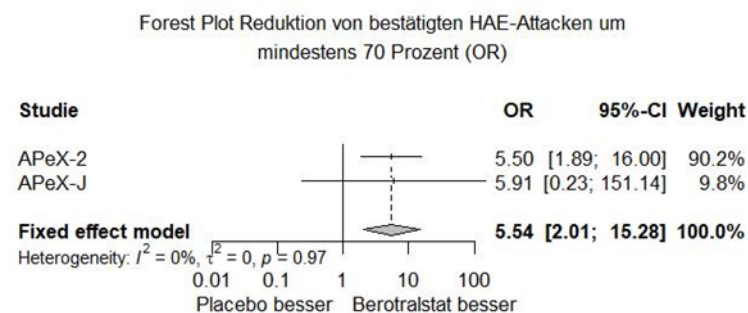
Anhang 4-G-Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (PP Population; Sensitivitätsanalyse)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotalstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

## G.2: Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; Meta-Analyse der Effektschätzer OR und ARR)

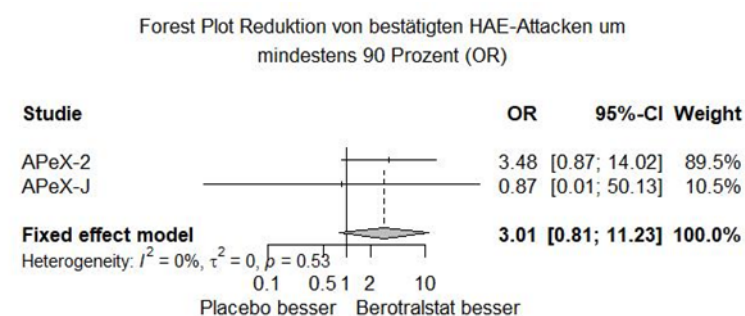
### Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %)



### Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 %)



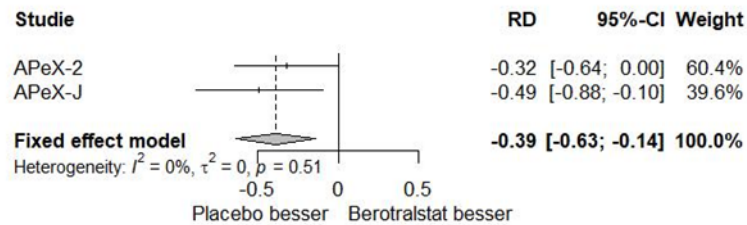
### Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 %)



Anhang 4-G-Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; ITT Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR

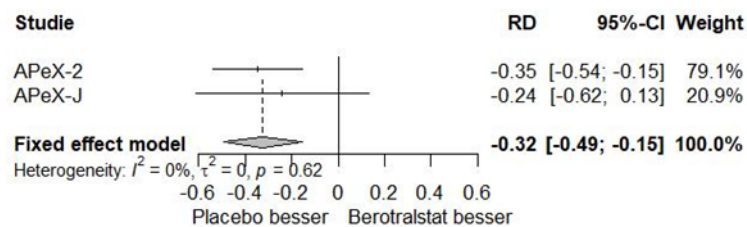
### Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %)

Forest Plot Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 Prozent (ARR)



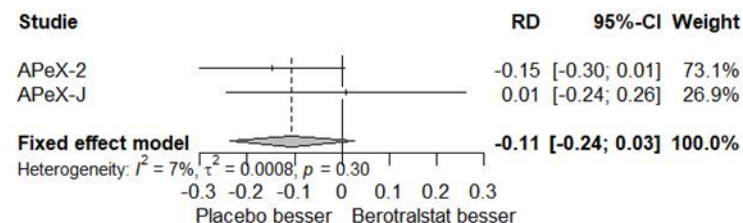
### Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 %)

Forest Plot Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 70 Prozent (ARR)



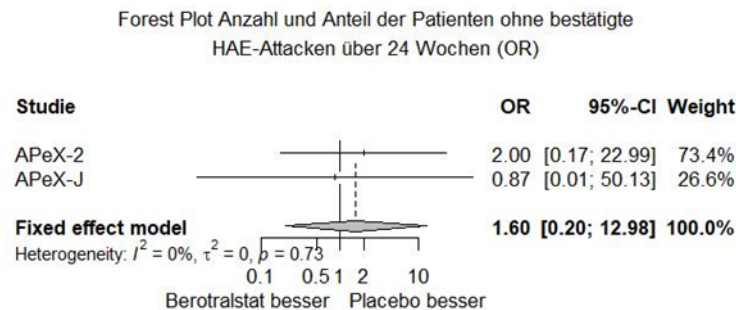
### Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 %)

Forest Plot Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 Prozent (ARR)

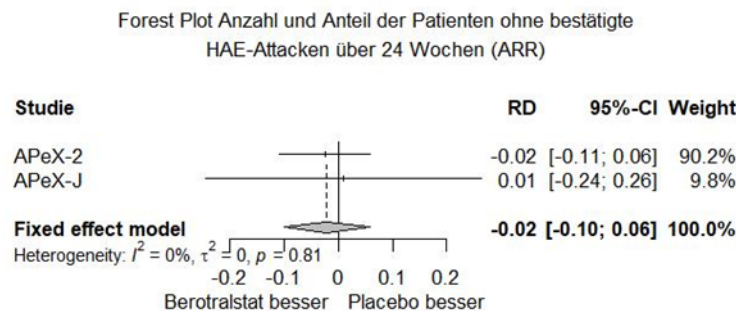


Anhang 4-G-Abbildung 4-15: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von Baseline in bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %; ITT Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR

### G.3: Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (Meta-Analysen der Effektschätzer OR und ARR)

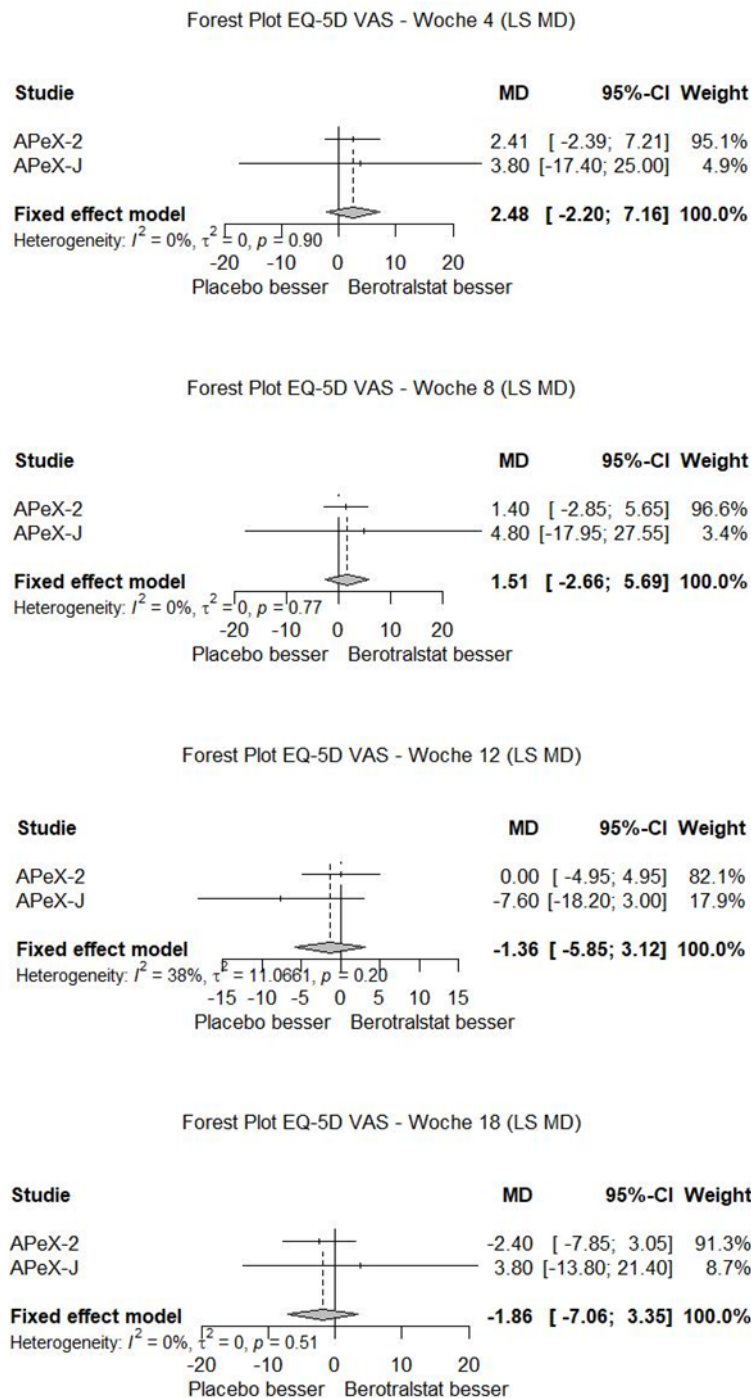


Anhang 4-G-Abbildung 4-16: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR

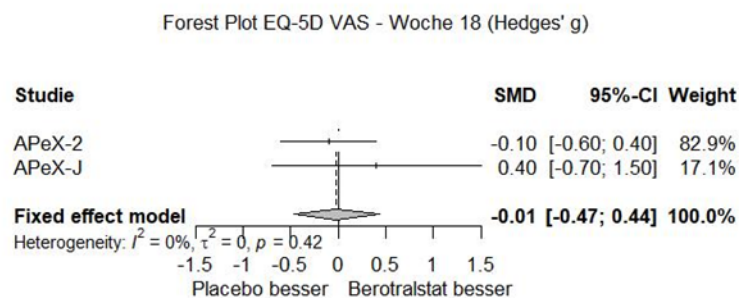
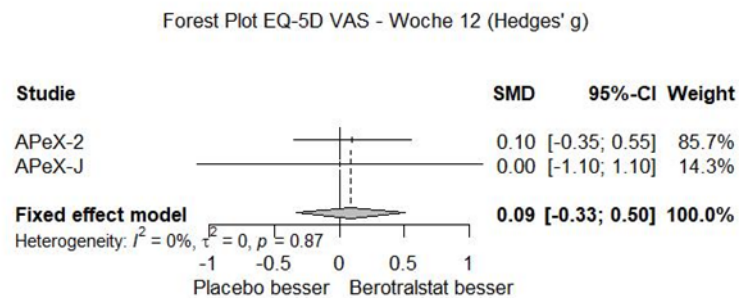
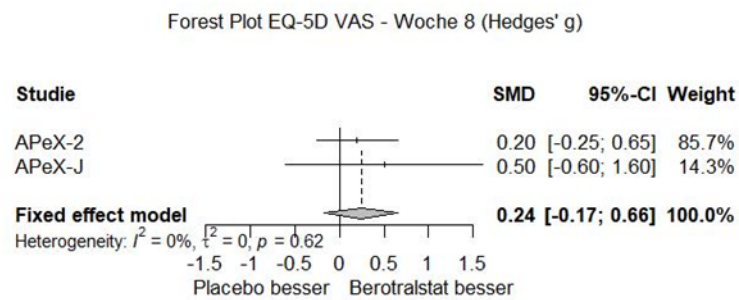
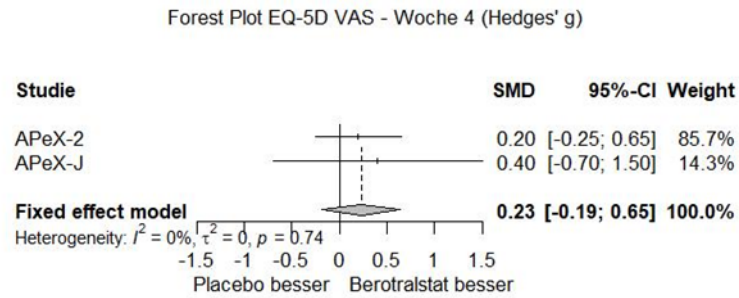


Anhang 4-G-Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR

**G.4: Veränderung zu Baseline im EQ-5D VAS in Woche 4 bis 18 (Meta-Analyse: Score für die Gesamtzufriedenheit und Subscores; ITT Population)**



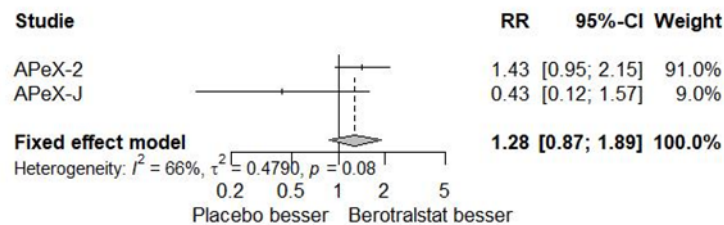
Anhang 4-G-Abbildung 4-18: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in Woche 4 bis 18“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD



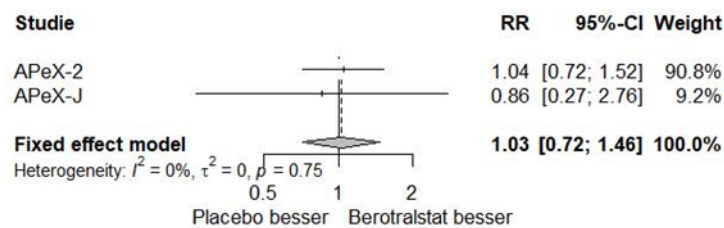
Anhang 4-G-Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in Woche 4 bis 18“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Bertralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges' g

### G.5: Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte) in Woche 4 bis 18 (Meta-Analyse: RR); sowie Woche 4 bis 24 (Meta-Analyse: OR und ARR); ITT Population)

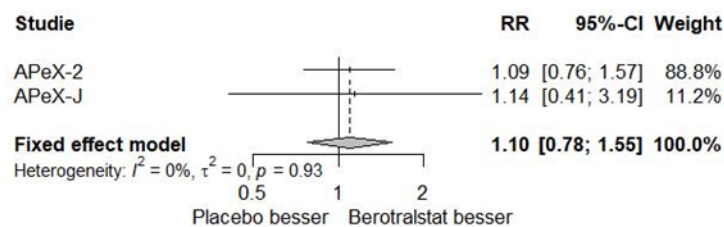
Forest Plot Anzahl und Anteil der Patienten welche die MCID erreichen - Woche 4 (RR)



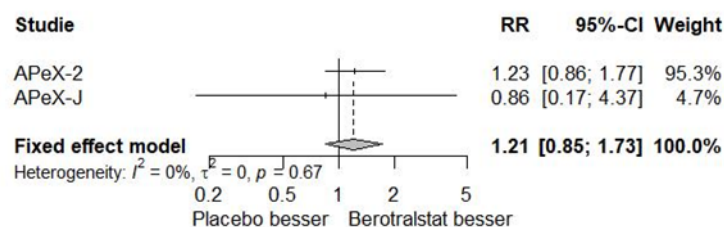
Forest Plot Anzahl und Anteil der Patienten welche die MCID erreichen - Woche 8 (RR)



Forest Plot Anzahl und Anteil der Patienten welche die MCID erreichen - Woche 12 (RR)



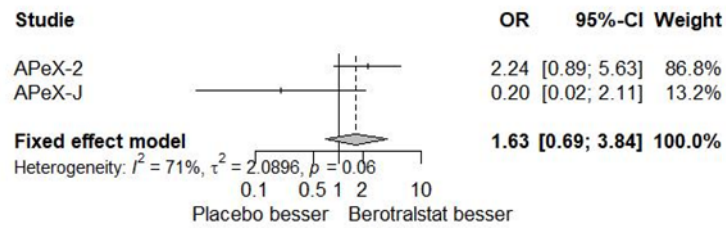
Forest Plot Anzahl und Anteil der Patienten welche die MCID erreichen - Woche 18 (RR)



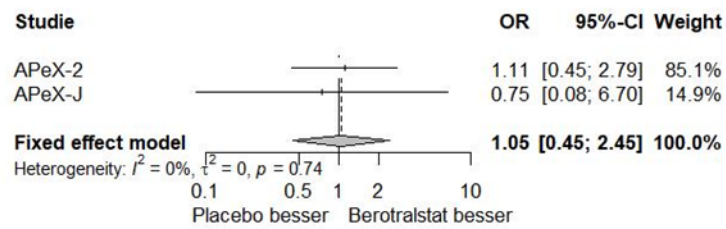
Anhang 4-G-Abbildung 4-20: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; Woche 4 bis 18; ITT Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer RR



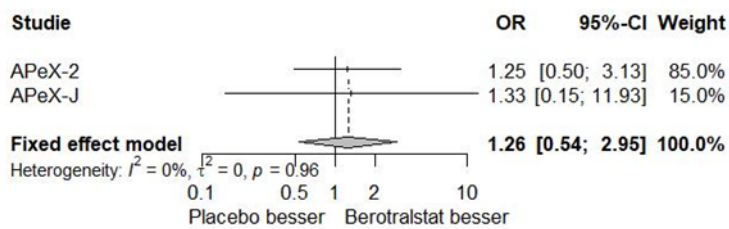
Forest Plot Anzahl und Anteil der Patienten welche die MCID erreichen - Woche 4 (OR)

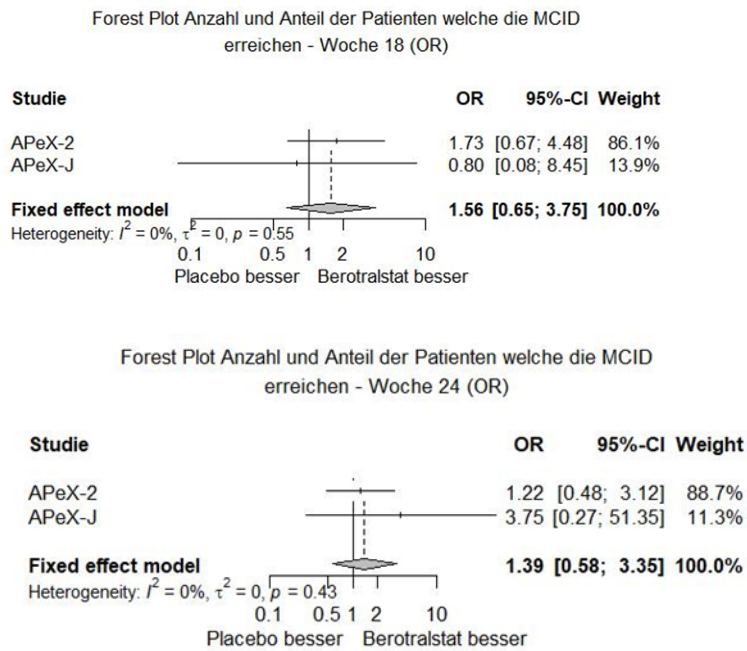


Forest Plot Anzahl und Anteil der Patienten welche die MCID erreichen - Woche 8 (OR)

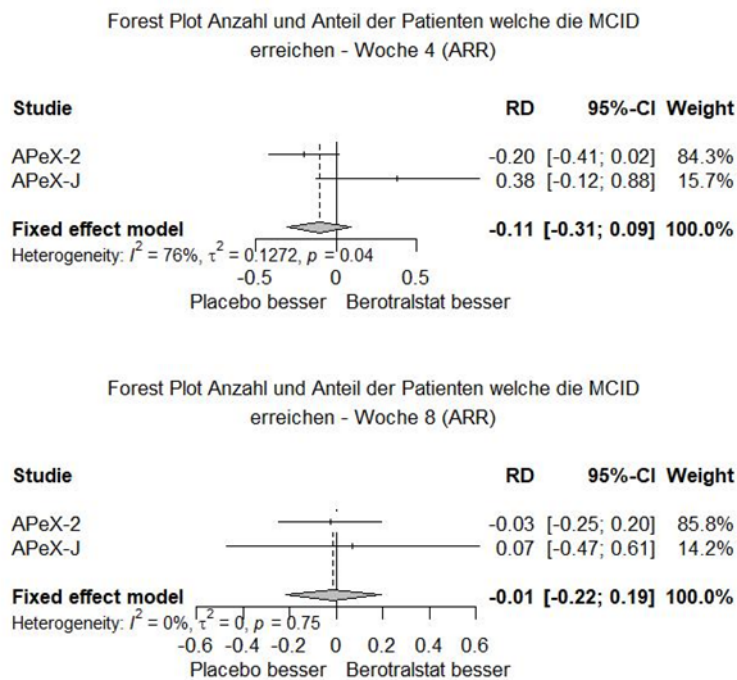


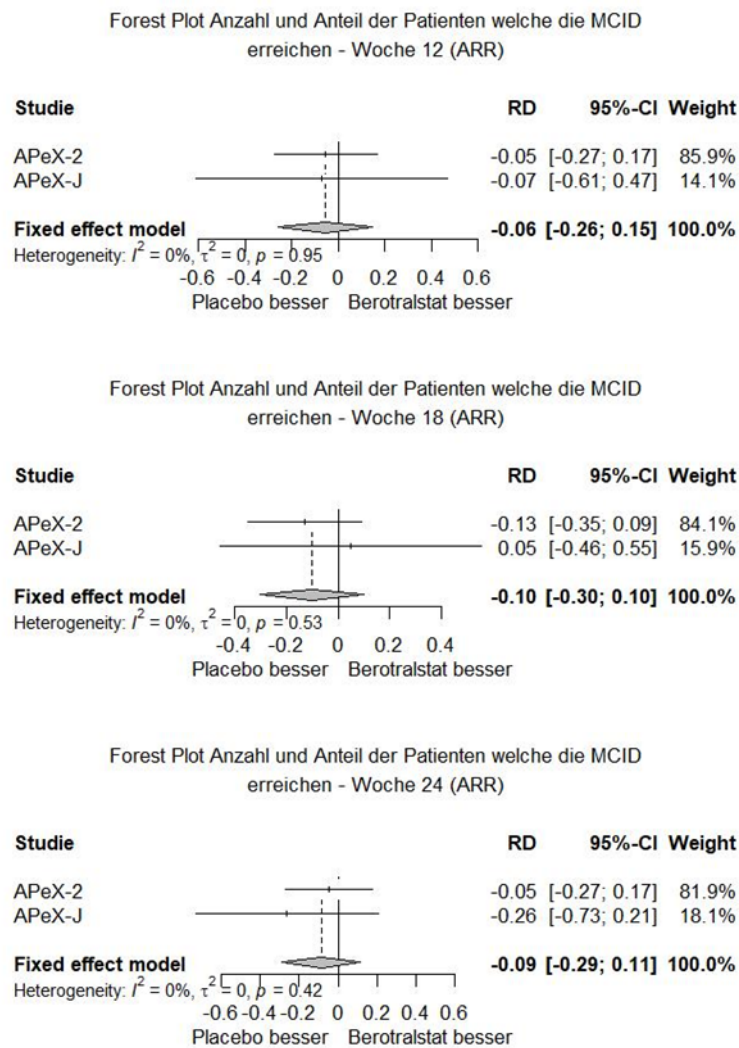
Forest Plot Anzahl und Anteil der Patienten welche die MCID erreichen - Woche 12 (OR)





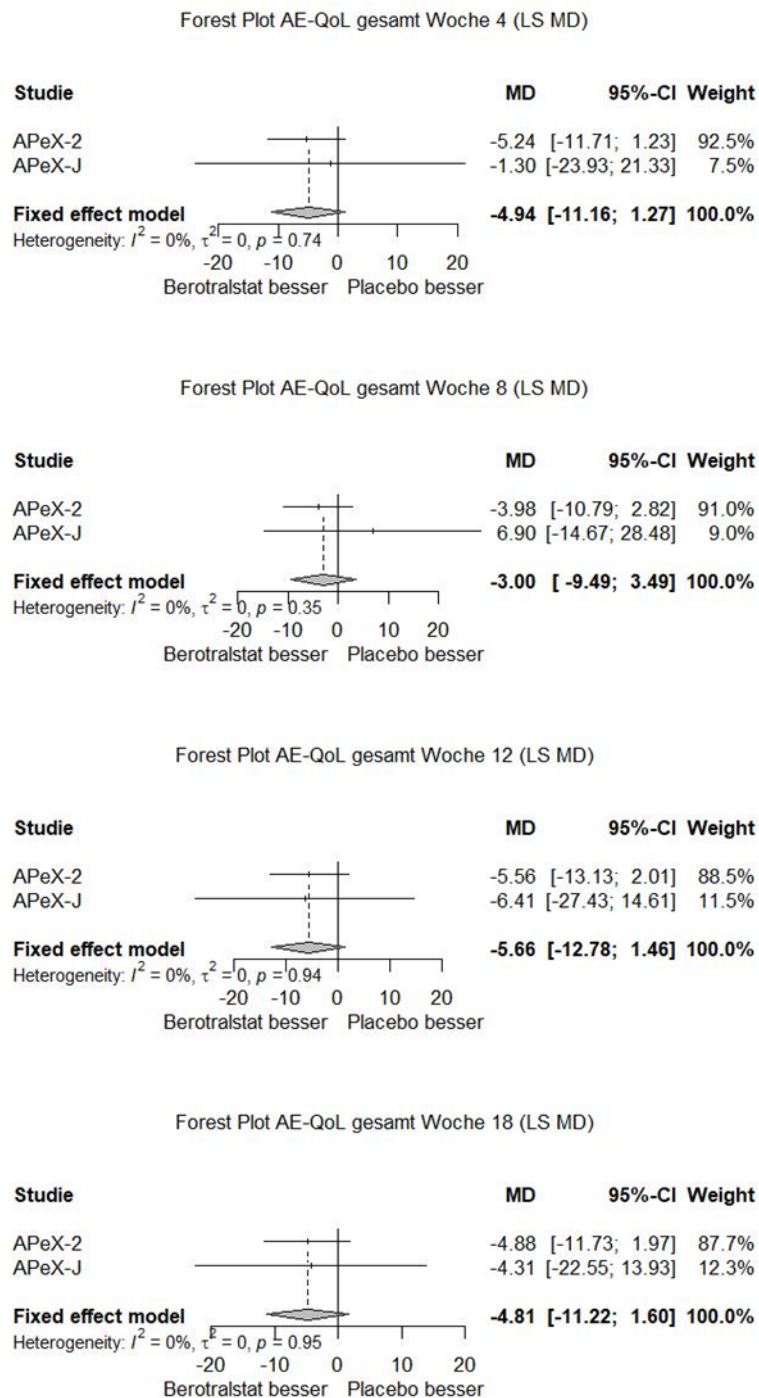
Anhang 4-G-Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; Woche 4 bis 24; ITT Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR





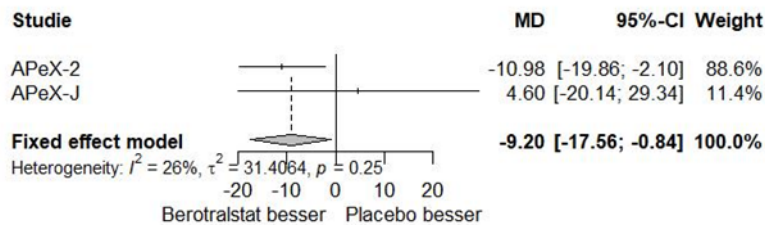
Anhang 4-G-Abbildung 4-22: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen (Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; Woche 4 bis 24; ITT Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotrastat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR

### G.6: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Gesamtscore und Subscores) in Woche 4 bis 18 (Meta-Analyse: ITT Population)

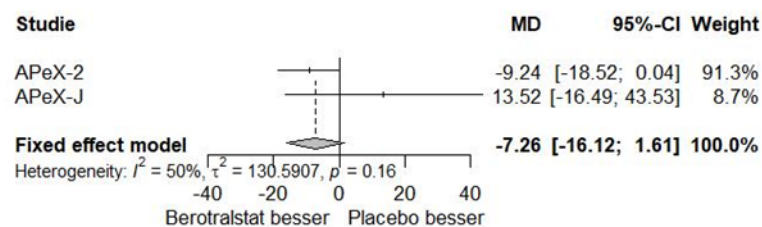


Anhang 4-G-Abbildung 4-23: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 18 (Gesamtscore; ITT Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotrastat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

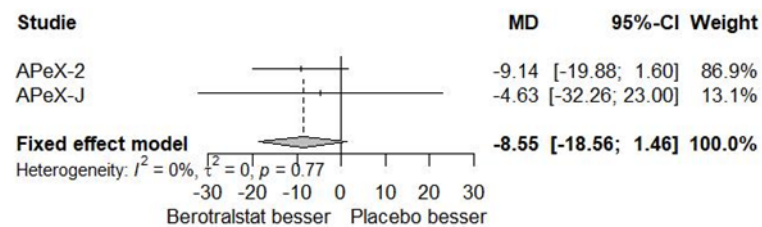
Forest Plot AE-QoL Funktion Woche 4 (LS MD)



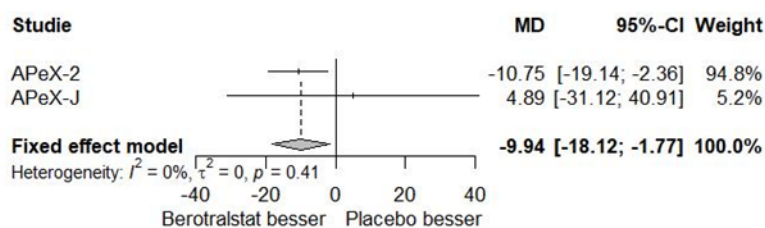
Forest Plot AE-QoL Funktion Woche 8 (LS MD)



Forest Plot AE-QoL Funktion Woche 12 (LS MD)

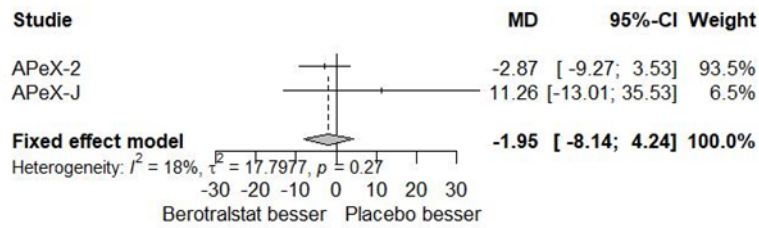


Forest Plot AE-QoL Funktion Woche 18 (LS MD)

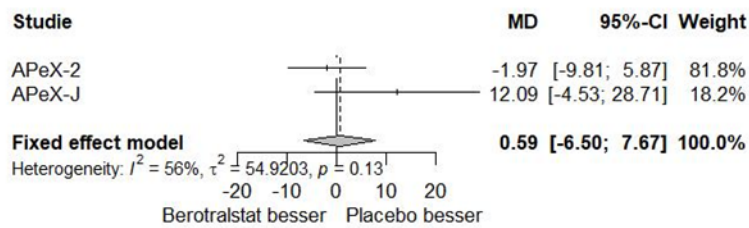


Anhang 4-G-Abbildung 4-24: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Funktionsfähigkeit; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

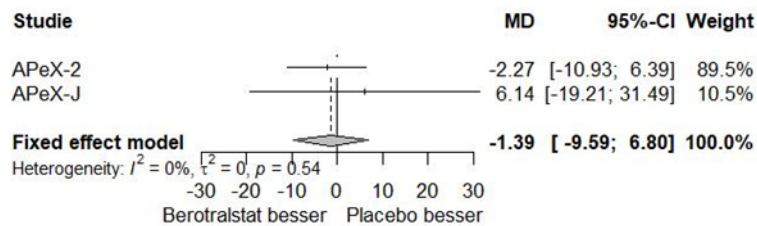
Forest Plot AE-QoL Erschöpfung\_Gemütslage Woche 4 (LS MD)



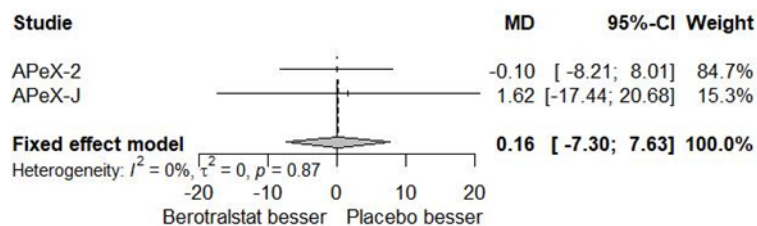
Forest Plot AE-QoL Erschöpfung\_Gemütslage Woche 8 (LS MD)



Forest Plot AE-QoL Erschöpfung\_Gemütslage Woche 12 (LS MD)

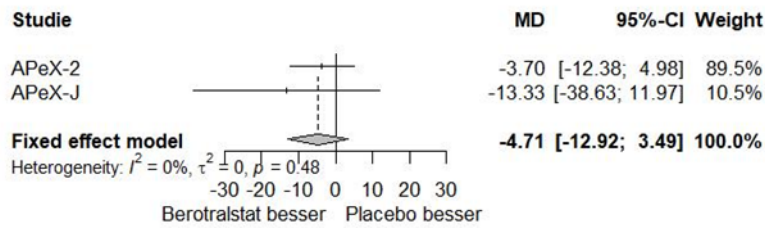


Forest Plot AE-QoL Erschöpfung\_Gemütslage Woche 18 (LS MD)

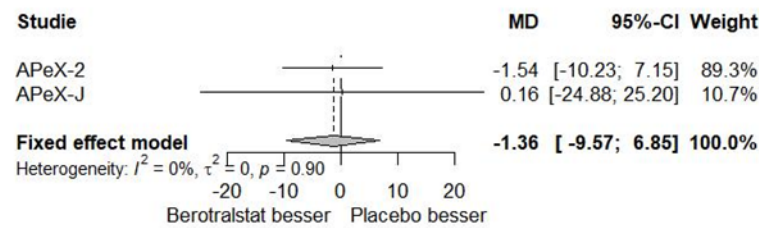


Anhang 4-G-Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

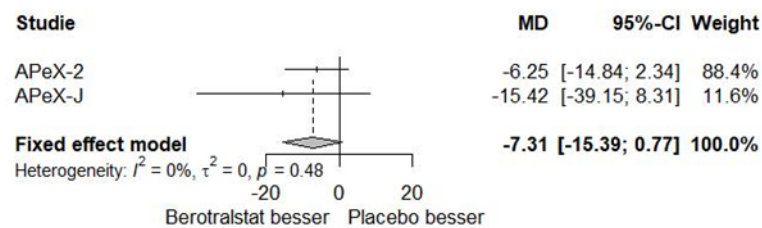
Forest Plot AE-QoL Angst\_Schamgefühl Woche 4 (LS MD)



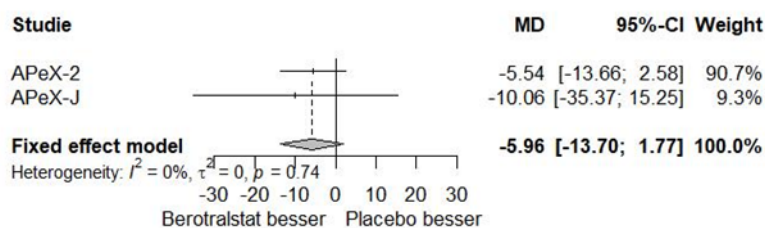
Forest Plot AE-QoL Angst\_Schamgefühl Woche 8 (LS MD)



Forest Plot AE-QoL Angst\_Schamgefühl Woche 12 (LS MD)

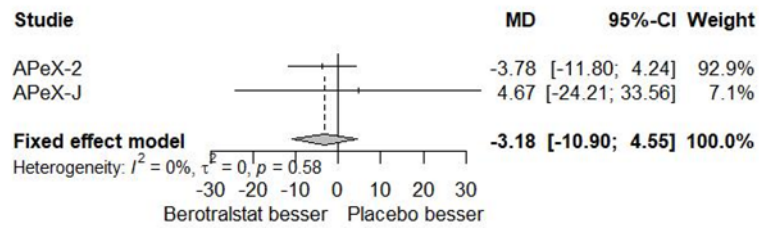


Forest Plot AE-QoL Angst\_Schamgefühl Woche 18 (LS MD)

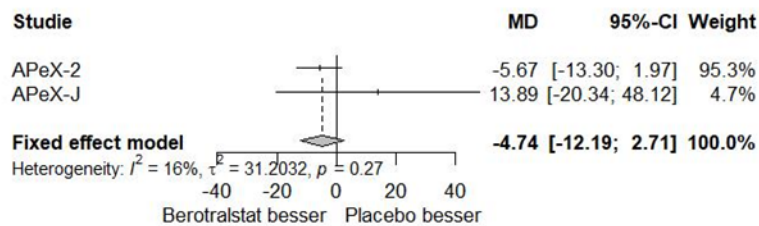


Anhang 4-G-Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Angst/Schamgefühl; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotraltat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

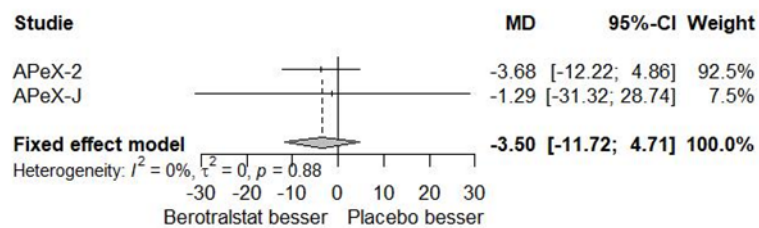
Forest Plot AE-QoL Ernährung Woche 4 (LS MD)



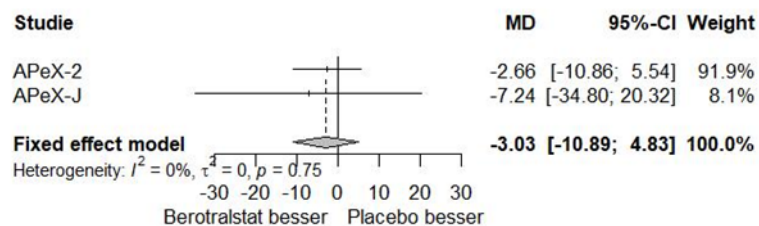
Forest Plot AE-QoL Ernährung Woche 8 (LS MD)



Forest Plot AE-QoL Ernährung Woche 12 (LS MD)



Forest Plot AE-QoL Ernährung Woche 18 (LS MD)



Anhang 4-G-Abbildung 4-27: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Ernährung; ITT Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD



### G.7: Veränderung zu Baseline im AE QoL (Sensitivitätsanalysen: Gesamtscore und Subscores; PP Population; APeX-2, APeX-J, Meta-Analyse)

Anhang 4-G-Tabelle 4-13: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Gesamtscore; PP Population; APeX-2)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=37)	Placebo (N=33)	BCX7353 150 mg (N=37)	Placebo (N=33)
	<b>AE-QoL Total Score</b>			
<b>Baseline [1]</b>				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)		
Mean	43.81	45.48		
SD	17.188	19.494		
Median	44.12	42.65		
Min	14.7	11.8		
Max	100.0	89.1		
<b>AE-QoL Total Score</b>				
<b>Week 4</b>				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	32.23	36.32	-11.59	-9.16
SD	19.479	15.183	16.748	15.535
Median	26.47	31.25	-11.76	-5.88
Min	1.5	16.2	-48.5	-51.6
Max	76.5	69.1	32.4	13.2
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			-12.06	-8.62
Standard Error			2.383	2.524
LS Mean Difference from Placebo			-3.44	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.484	
95% CI			-10.40, 3.52	
p-value			0.327	
<b>AE-QoL Total Score</b>				
<b>Week 8</b>				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	30.60	33.06	-13.21	-12.42
SD	18.536	15.611	17.949	17.198
Median	25.00	32.35	-11.76	-10.94
Min	0.0	0.0	-48.5	-61.1
Max	64.7	57.4	23.5	10.3
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			-13.69	-11.88
Standard Error			2.473	2.620
LS Mean Difference from Placebo			-1.80	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.616	
95% CI			-9.02, 5.41	
p-value			0.620	
<b>AE-QoL Total Score</b>				
<b>Week 12</b>				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	29.65	34.26	-14.17	-11.22
SD	21.718	15.679	18.837	19.301
Median	25.00	32.35	-13.24	-8.46
Min	0.0	0.0	-57.4	-64.1
Max	100.0	73.5	22.1	14.7
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			-14.65	-10.68
Standard Error			2.777	2.942
LS Mean Difference from Placebo			-3.97	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.057	
95% CI			-12.06, 4.13	
p-value			0.332	

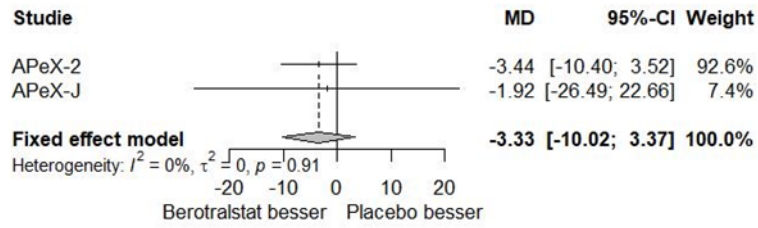
AE-QoL Total Score				
<b>Week 18</b>				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	28.99	35.20	-14.82	-10.27
SD	18.239	16.568	15.031	18.381
Median	26.47	35.29	-14.71	-8.82
Min	0.0	0.0	-41.2	-65.5
Max	64.7	63.2	8.8	20.6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.30	-9.74
Standard Error			2.377	2.518
LS Mean Difference from Placebo			-5.56	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.476	
95% CI			-12.50, 1.38	
p-value			0.115	
<b>AE-QoL Total Score</b>				
<b>Week 24</b>				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	29.17	34.91	-14.65	-10.57
SD	19.898	15.375	18.940	19.298
Median	25.00	32.35	-14.71	-7.35
Min	2.9	0.0	-57.4	-56.7
Max	72.1	63.2	20.6	26.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.12	-10.04
Standard Error			2.665	2.823
LS Mean Difference from Placebo			-5.09	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.894	
95% CI			-12.86, 2.69	
p-value			0.196	
Note: The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst).				
[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.				
[2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis with baseline investigator-confirmed attack rate, baseline AE-QoL, treatment, visit, and visit*treatment interaction included as fixed effects. Subject is included as a random effect				

Anhang 4-G-Tabelle 4-14: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Gesamtscore; PP Population; APeX-J)

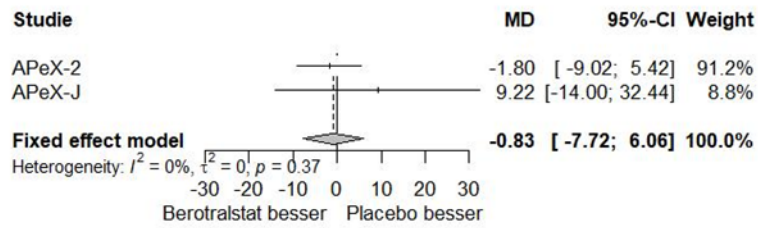
Domain	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)
<b>AE-QoL Total Score</b>				
<b>Baseline [1]</b>				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)		
Mean	39.50	39.41		
SD	24.833	17.690		
Median	48.53	35.29		
Min	0.0	20.6		
Max	69.1	67.6		
<b>AE-QoL Total Score</b>				
<b>Week 4</b>				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	28.57	35.59	-10.92	-3.82
SD	29.065	17.036	27.168	16.851
Median	17.65	44.12	0.00	-13.24
Min	0.0	14.7	-54.4	-16.2
Max	77.9	54.4	17.6	23.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.77	-6.85
Standard Error			7.099	8.407
LS Mean Difference from Placebo			-1.92	
95% CI			-26.49, 22.66	
p-value			0.865	

AE-QoL Total Score				
Week 8				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	33.82	29.71	-5.67	-9.71
SD	34.099	20.625	24.847	7.613
Median	20.59	19.12	7.35	-7.35
Min	4.4	11.8	-44.1	-19.1
Max	83.8	63.2	17.6	-1.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.51	-12.73
Standard Error			6.667	7.897
LS Mean Difference from Placebo			9.22	
95% CI			-14.01, 32.44	
p-value			0.396	
AE-QoL Total Score				
Week 12				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	22.48	30.29	-17.02	-9.12
SD	28.258	13.300	28.286	10.471
Median	16.18	33.82	-10.29	-7.35
Min	0.0	11.8	-51.5	-20.6
Max	82.4	47.1	22.1	2.9
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.86	-12.14
Standard Error			6.021	7.133
LS Mean Difference from Placebo			-2.72	
95% CI			-23.64, 18.20	
p-value			0.778	
AE-QoL Total Score				
Week 18				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	28.99	40.00	-10.50	0.59
SD	29.689	17.350	24.541	6.461
Median	14.71	42.65	-1.47	0.00
Min	0.0	22.1	-47.1	-8.8
Max	67.6	66.2	16.2	7.4
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.35	-2.43
Standard Error			5.690	6.742
LS Mean Difference from Placebo			-5.91	
95% CI			-25.65, 13.83	
p-value			0.520	
AE-QoL Total Score				
Week 24				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	19.96	40.59	-19.54	1.18
SD	27.784	15.688	31.227	10.050
Median	14.71	42.65	-5.88	2.94
Min	0.0	19.1	-67.6	-11.8
Max	79.4	61.8	19.1	13.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-17.38	-1.85
Standard Error			6.493	7.690
LS Mean Difference from Placebo			-15.53	
95% CI			-38.14, 7.08	
p-value			0.156	
Note: The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst).				
[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.				
[2] Statistical analysis is based on a mixed model for repeated measures with baseline expert-confirmed event rate, baseline AE-QoL, treatment, visit, and visit * treatment interaction as fixed effects.				

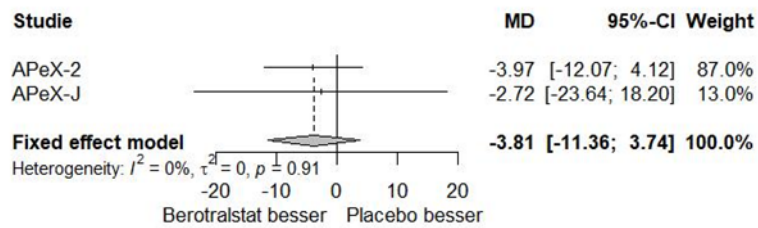
Forest Plot AE-QoL gesamt Woche 4 (PP) (LS MD)



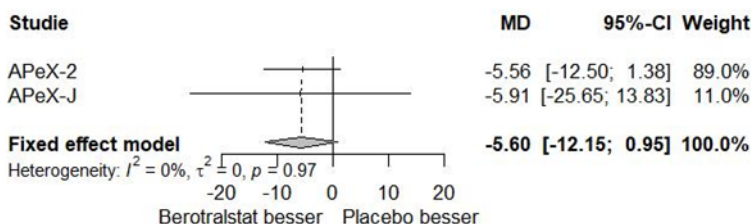
Forest Plot AE-QoL gesamt Woche 8 (PP) (LS MD)



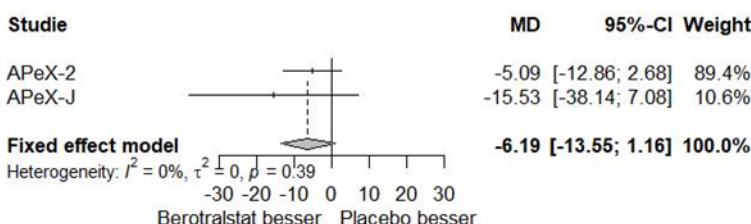
Forest Plot AE-QoL gesamt Woche 12 (PP) (LS MD)



Forest Plot AE-QoL gesamt Woche 18 (PP) (LS MD)



Forest Plot AE-QoL gesamt Woche 24 (PP) (LS MD)



Anhang 4-G-Abbildung 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 24 (Gesamtscore; PP Population)“ aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

Anhang 4-G-Tabelle 4-15: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Funktionsfähigkeit, PP Population; APeX-2)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=37)	Placebo (N=33)	BCX7353 150 mg (N=37)	Placebo (N=33)
<b>Functioning Total Score</b>				
Baseline [1]				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)		
Mean	47.07	45.01		
SD	21.825	23.489		
Median	50.00	43.75		
Min	0.0	0.0		
Max	100.0	81.3		
<b>Functioning Total Score</b>				
Week 4				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	26.41	33.40	-20.66	-11.62
SD	21.606	20.209	25.404	21.361
Median	25.00	31.25	-18.75	-8.33
Min	0.0	0.0	-81.3	-50.0
Max	75.0	83.3	18.8	31.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-20.45	-11.85
Standard Error			3.237	3.428
LS Mean Difference from Placebo			-8.60	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.725	
95% CI			-18.04, 0.84	
p-value			0.073	

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

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353	Placebo	BCX7353	Placebo
	150 mg (N=37)	(N=33)	150 mg (N=37)	(N=33)
Functioning Total Score				
Week 8				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	22.58	28.22	-24.49	-16.79
SD	20.427	23.023	23.253	27.088
Median	25.00	25.00	-25.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-66.7	-75.0
Max	62.5	75.0	12.5	43.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-24.28	-17.03
Standard Error			3.372	3.572
LS Mean Difference from Placebo			-7.25	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.923	
95% CI			-17.08, 2.57	
p-value			0.145	
Functioning Total Score				
Week 12				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	27.03	33.33	-20.05	-11.68
SD	25.466	24.935	29.304	26.557
Median	31.25	31.25	-25.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-66.7	-68.8
Max	100.0	100.0	52.1	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-19.83	-11.92
Standard Error			3.947	4.180
LS Mean Difference from Placebo			-7.92	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.757	
95% CI			-19.40, 3.57	
p-value			0.174	
Functioning Total Score				
Week 18				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	24.83	34.85	-22.24	-10.16
SD	19.900	20.434	21.806	24.649
Median	25.00	31.25	-25.00	-16.67
Min	0.0	0.0	-66.7	-50.0
Max	62.5	75.0	18.8	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-22.03	-10.40
Standard Error			2.937	3.111
LS Mean Difference from Placebo			-11.63	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.290	
95% CI			-20.19, -3.06	
p-value			0.009	
Functioning Total Score				
Week 24				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	25.56	33.59	-21.51	-11.43
SD	23.818	20.949	27.017	26.037
Median	25.00	33.33	-18.75	-12.50
Min	0.0	0.0	-75.0	-62.5
Max	75.0	75.0	37.5	62.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-21.30	-11.66
Standard Error			3.436	3.639
LS Mean Difference from Placebo			-9.63	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.015	
95% CI			-19.64, 0.38	
p-value			0.059	
Note: The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst).				
[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.				
[2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis with baseline investigator-confirmed attack rate, baseline AE-QoL, treatment, visit, and visit*treatment interaction included as fixed effects. Subject is included as a random effect				

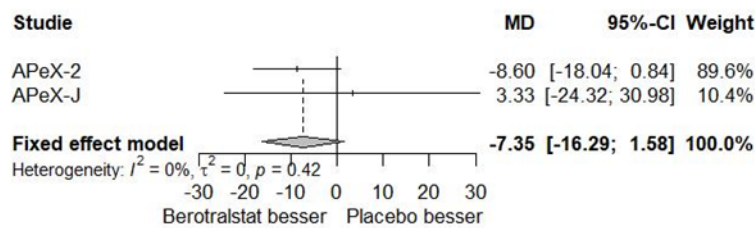
## Anhang 4-G-Tabelle 4-16: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Funktionsfähigkeit, PP Population; APeX-J)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)
	Functioning Total Score Baseline [1]			
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)		
Mean	41.96	28.75		
SD	28.347	18.006		
Median	50.00	25.00		
Min	0.0	6.3		
Max	81.3	50.0		
Functioning Total Score Week 4				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	25.00	27.50	-16.96	-1.25
SD	28.183	18.006	36.213	24.765
Median	25.00	25.00	0.00	-6.25
Min	0.0	0.0	-81.3	-25.0
Max	68.8	43.8	6.3	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.03	-12.36
Standard Error			7.920	9.402
LS Mean Difference from Placebo			3.33	
95% CI			-24.32, 30.98	
p-value			0.794	
Functioning Total Score Week 8				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	40.18	27.50	-1.79	-1.25
SD	37.301	24.044	32.014	13.550
Median	31.25	18.75	18.75	0.00
Min	0.0	6.3	-56.3	-18.8
Max	100.0	68.8	31.3	18.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			6.15	-12.36
Standard Error			9.082	10.773
LS Mean Difference from Placebo			18.51	
95% CI			-13.20, 50.21	
p-value			0.222	
Functioning Total Score Week 12				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	17.86	22.50	-24.11	-6.25
SD	27.106	19.060	33.740	14.658
Median	6.25	18.75	-18.75	0.00
Min	0.0	0.0	-81.3	-25.0
Max	75.0	50.0	12.5	6.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.17	-17.36
Standard Error			8.067	9.576
LS Mean Difference from Placebo			1.19	
95% CI			-26.97, 29.34	
p-value			0.927	
Functioning Total Score Week 18				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	35.71	36.25	-6.25	7.50
SD	39.481	28.436	33.268	23.133
Median	18.75	43.75	0.00	12.50
Min	0.0	0.0	-56.3	-25.0
Max	100.0	75.0	37.5	31.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.68	-3.61
Standard Error			11.615	13.764
LS Mean Difference from Placebo			5.29	
95% CI			-35.06, 45.65	
p-value			0.776	

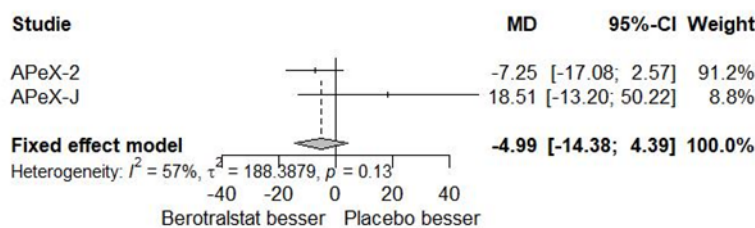
Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)
<b>Functioning Total Score</b>				
<b>Week 24</b>				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	19.64	35.00	-22.32	6.25
SD	26.622	21.469	34.584	15.934
Median	18.75	43.75	0.00	6.25
Min	0.0	6.3	-81.3	-18.8
Max	75.0	56.3	12.5	25.0
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			-14.39	-4.86
Standard Error			6.914	8.217
LS Mean Difference from Placebo			-9.53	
95% CI			-33.68, 14.62	
p-value			0.401	

Note: The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst).  
 [1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.  
 [2] Statistical analysis is based on a mixed model for repeated measures with baseline expert-confirmed event rate, baseline AE-QoL, treatment, visit, and visit \* treatment interaction as fixed effects.

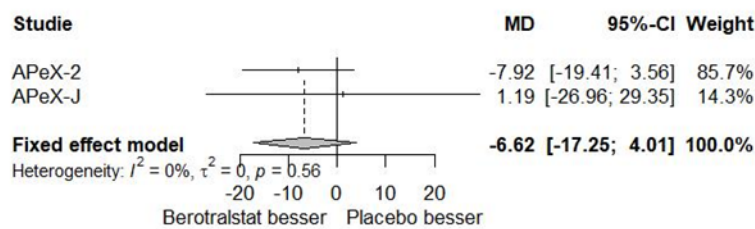
Forest Plot AE-QoL Funktion Woche 4 (PP) (LS MD)



Forest Plot AE-QoL Funktion Woche 8 (PP) (LS MD)

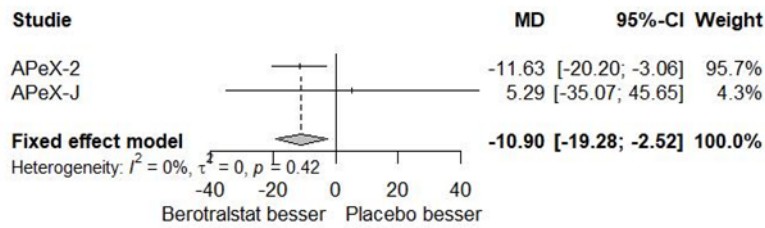


Forest Plot AE-QoL Funktion Woche 12 (PP) (LS MD)

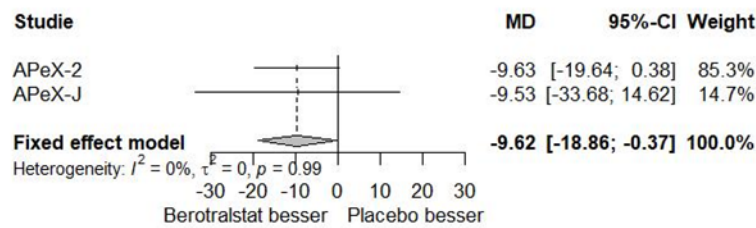




Forest Plot AE-QoL Funktion Woche 18 (PP) (LS MD)



Forest Plot AE-QoL Funktion Woche 24 (PP) (LS MD)



Anhang 4-G-Abbildung 4-29: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 24 (Score der Domäne Funktionsfähigkeit; PP Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Bertralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

Anhang 4-G-Tabelle 4-17: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; PP Population; APeX-2)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=37)	Placebo (N=33)	BCX7353 150 mg (N=37)	Placebo (N=33)
<b>Fatigue/Mood Total Score</b>				
<b>Baseline [1]</b>				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)		
Mean	39.76	45.30		
SD	19.193	22.567		
Median	40.00	40.00		
Min	0.0	5.0		
Max	100.0	100.0		
<b>Fatigue/Mood Total Score</b>				
<b>Week 4</b>				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	32.03	36.36	-7.74	-8.94
SD	18.426	18.255	16.635	16.759
Median	30.00	35.00	-10.00	-10.00
Min	0.0	5.0	-40.0	-55.0
Max	65.0	75.0	45.0	35.0
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			-8.95	-7.57
Standard Error			2.357	2.498
LS Mean Difference from Placebo			-1.38	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.461	
95% CI			-8.29, 5.53	
p-value			0.691	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353	Placebo	BCX7353	Placebo
	150 mg (N=37)	(N=33)	150 mg (N=37)	(N=33)
<b>Fatigue/Mood Total Score</b>				
Week 8				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	31.49	34.70	-8.28	-10.61
SD	20.340	18.996	20.711	19.476
Median	30.00	35.00	-5.00	-10.00
Min	0.0	0.0	-65.0	-60.0
Max	75.0	75.0	35.0	30.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.49	-9.24
Standard Error			2.837	3.006
LS Mean Difference from Placebo			-0.25	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.156	
95% CI			-8.55, 8.04	
p-value			0.951	
<b>Fatigue/Mood Total Score</b>				
Week 12				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	31.35	34.55	-8.41	-10.76
SD	23.323	18.301	23.001	20.996
Median	30.00	35.00	-10.00	-5.00
Min	0.0	0.0	-65.0	-70.0
Max	100.0	75.0	35.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.63	-9.39
Standard Error			3.154	3.341
LS Mean Difference from Placebo			-0.24	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.614	
95% CI			-9.45, 8.97	
p-value			0.959	
<b>Fatigue/Mood Total Score</b>				
Week 18				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	30.14	34.24	-9.63	-11.06
SD	20.086	19.329	19.585	18.614
Median	25.00	35.00	-10.00	-10.00
Min	0.0	0.0	-45.0	-60.0
Max	70.0	85.0	30.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.85	-9.70
Standard Error			2.735	2.897
LS Mean Difference from Placebo			-1.15	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.007	
95% CI			-9.15, 6.85	
p-value			0.775	
<b>Fatigue/Mood Total Score</b>				
Week 24				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	29.05	35.15	-10.71	-10.15
SD	21.916	21.268	22.092	23.167
Median	25.00	35.00	-10.00	-5.00
Min	0.0	0.0	-60.0	-80.0
Max	75.0	90.0	50.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.93	-8.79
Standard Error			3.248	3.441
LS Mean Difference from Placebo			-3.14	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.752	
95% CI			-12.62, 6.34	
p-value			0.511	
Note: The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst).				
[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.				
[2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis with baseline investigator-confirmed attack rate, baseline AE-QoL, treatment, visit, and visit*treatment interaction included as fixed effects. Subject is included as a random effect				

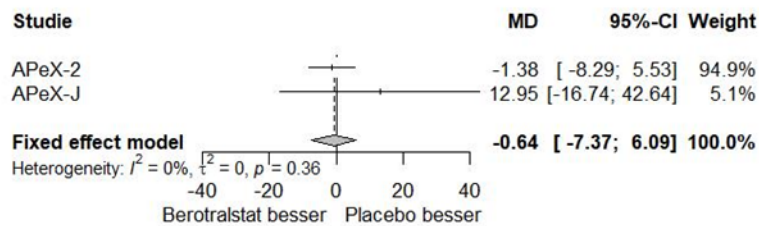
## Anhang 4-G-Tabelle 4-18: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; PP Population; APeX-J)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)
	<b>Fatigue/Mood Total Score</b>			
Baseline [1]				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)		
Mean	21.43	32.00		
SD	15.469	20.187		
Median	20.00	30.00		
Min	0.0	10.0		
Max	40.0	65.0		
<b>Fatigue/Mood Total Score</b>				
Week 4				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	22.86	26.00	1.43	-6.00
SD	29.841	18.166	23.579	17.103
Median	10.00	30.00	0.00	-10.00
Min	0.0	0.0	-30.0	-25.0
Max	75.0	50.0	40.0	20.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			3.73	-9.22
Standard Error			8.518	10.085
LS Mean Difference from Placebo			12.95	
95% CI			-16.74, 42.63	
p-value			0.352	
<b>Fatigue/Mood Total Score</b>				
Week 8				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	22.86	22.00	1.43	-10.00
SD	28.847	25.150	24.446	10.607
Median	5.00	15.00	0.00	-10.00
Min	0.0	0.0	-35.0	-25.0
Max	70.0	65.0	35.0	0.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			3.73	-13.22
Standard Error			5.748	6.810
LS Mean Difference from Placebo			16.95	
95% CI			-3.30, 37.20	
p-value			0.091	
<b>Fatigue/Mood Total Score</b>				
Week 12				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	18.57	22.00	-2.86	-10.00
SD	27.036	13.509	25.472	18.371
Median	5.00	25.00	-5.00	-10.00
Min	0.0	0.0	-30.0	-30.0
Max	75.0	35.0	40.0	15.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-0.56	-13.22
Standard Error			9.065	10.731
LS Mean Difference from Placebo			12.66	
95% CI			-19.11, 44.44	
p-value			0.391	
<b>Fatigue/Mood Total Score</b>				
Week 18				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	15.71	29.00	-5.71	-3.00
SD	19.457	27.704	21.101	13.038
Median	5.00	25.00	-5.00	0.00
Min	0.0	5.0	-35.0	-25.0
Max	50.0	75.0	25.0	10.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.41	-6.22
Standard Error			6.866	8.132
LS Mean Difference from Placebo			2.81	
95% CI			-21.42, 27.04	
p-value			0.799	

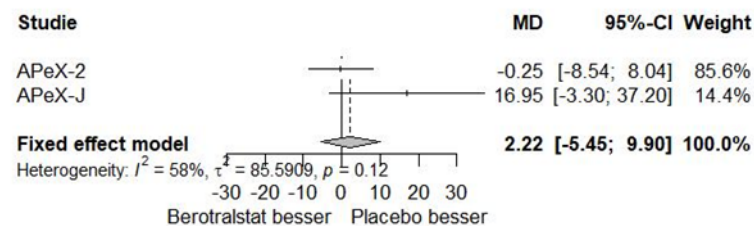
Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)
<b>Fatigue/Mood Total Score</b>				
<b>Week 24</b>				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	17.14	36.00	-4.29	4.00
SD	26.904	15.166	27.146	15.572
Median	5.00	35.00	0.00	0.00
Min	0.0	15.0	-40.0	-10.0
Max	75.0	55.0	40.0	25.0
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			-1.99	0.78
Standard Error			8.984	10.636
LS Mean Difference from Placebo			-2.77	
95% CI			-34.28, 28.75	
p-value			0.847	

Note: The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst).  
 [1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.  
 [2] Statistical analysis is based on a mixed model for repeated measures with baseline expert-confirmed event rate, baseline AE-QoL, treatment, visit, and visit \* treatment interaction as fixed effects.

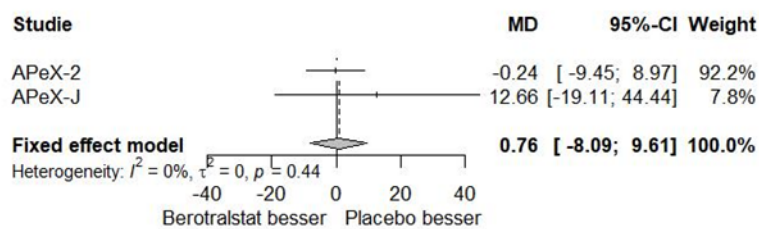
Forest Plot AE-QoL Erschöpfung\_Gemütslage Woche 4 (PP) (LS MD)

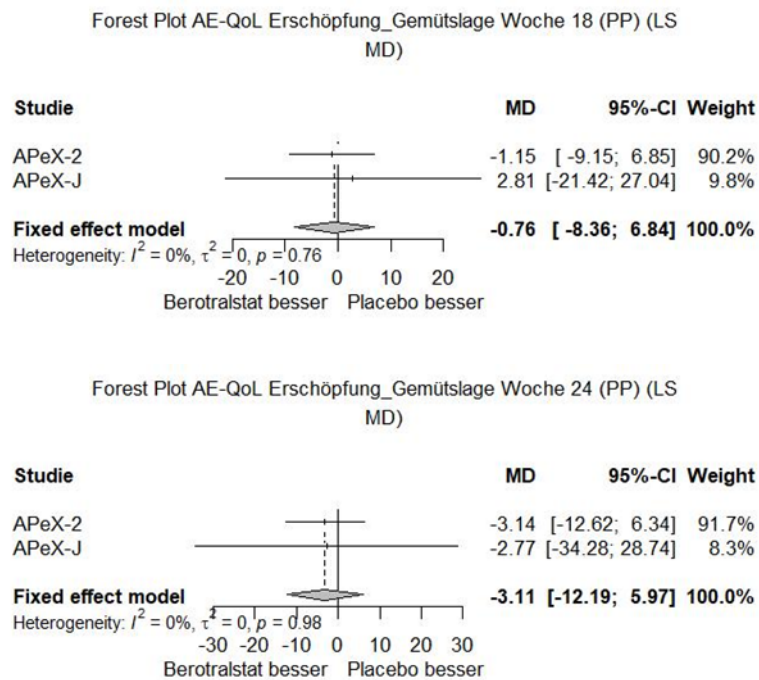


Forest Plot AE-QoL Erschöpfung\_Gemütslage Woche 8 (PP) (LS MD)



Forest Plot AE-QoL Erschöpfung\_Gemütslage Woche 12 (PP) (LS MD)





Anhang 4-G-Abbildung 4-30: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 24 (Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; PP Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotrastat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

Anhang 4-G-Tabelle 4-19: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Angst/Schamgefühl, PP Population; APeX-2)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=37)	Placebo (N=33)	BCX7353 150 mg (N=37)	Placebo (N=33)
<b>Fears/Shame Total Score</b>				
Baseline [1]				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)		
Mean	48.76	50.13		
SD	23.506	25.398		
Median	50.00	45.83		
Min	8.3	8.3		
Max	100.0	100.0		
<b>Fears/Shame Total Score</b>				
Week 4				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	38.85	41.09	-9.91	-9.04
SD	26.243	20.546	20.934	22.371
Median	29.17	37.50	-8.33	-4.17
Min	0.0	8.3	-70.8	-58.3
Max	100.0	83.3	37.5	29.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.24	-8.66
Standard Error			3.183	3.371
LS Mean Difference from Placebo			-1.58	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.651	
95% CI			-10.87, 7.71	
p-value			0.735	

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

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353	Placebo	BCX7353	Placebo
	150 mg (N=37)	(N=33)	150 mg (N=37)	(N=33)
<b>Fears/Shame Total Score</b>				
Week 8				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	38.63	37.63	-10.14	-12.50
SD	24.229	20.584	22.277	21.500
Median	33.33	37.50	-8.33	-8.33
Min	0.0	0.0	-66.7	-62.5
Max	100.0	83.3	41.7	29.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.47	-12.12
Standard Error			3.110	3.294
LS Mean Difference from Placebo			1.65	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.545	
95% CI			-7.42, 10.73	
p-value			0.717	
<b>Fears/Shame Total Score</b>				
Week 12				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	32.77	37.53	-15.99	-12.60
SD	27.659	18.441	20.519	22.470
Median	29.17	37.50	-12.50	-8.33
Min	0.0	0.0	-62.5	-70.8
Max	100.0	87.5	20.8	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.33	-12.23
Standard Error			3.155	3.342
LS Mean Difference from Placebo			-4.10	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.611	
95% CI			-13.30, 5.10	
p-value			0.377	
<b>Fears/Shame Total Score</b>				
Week 18				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	32.66	39.02	-16.10	-11.11
SD	25.695	19.841	17.518	22.015
Median	29.17	37.50	-12.50	-8.33
Min	0.0	0.0	-62.5	-75.0
Max	100.0	79.2	12.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.44	-10.74
Standard Error			2.908	3.080
LS Mean Difference from Placebo			-5.70	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.251	
95% CI			-14.19, 2.78	
p-value			0.184	
<b>Fears/Shame Total Score</b>				
Week 24				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	33.56	38.26	-15.20	-11.87
SD	26.931	20.662	24.340	23.527
Median	29.17	37.50	-12.50	-16.67
Min	0.0	0.0	-66.7	-54.2
Max	100.0	83.3	41.7	41.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.54	-11.49
Standard Error			3.458	3.663
LS Mean Difference from Placebo			-4.04	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.051	
95% CI			-14.13, 6.04	
p-value			0.426	
Note: The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst).				
[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.				
[2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis with baseline investigator-confirmed attack rate, baseline AE-QoL, treatment, visit, and visit*treatment interaction included as fixed effects. Subject is included as a random effect				

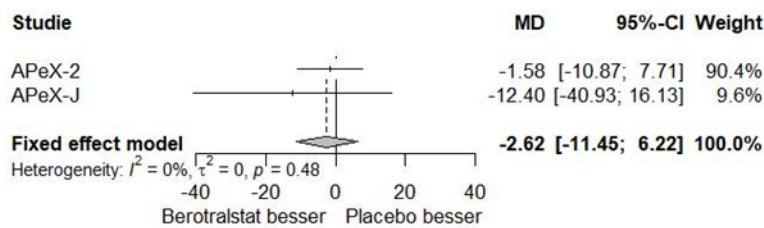
## Anhang 4-G-Tabelle 4-20: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Angst/Schamgefühl, PP Population; APeX-J)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)
	<b>Fears/Shame Total Score</b>			
Baseline [1]				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)		
Mean	57.14	62.50		
SD	33.134	27.951		
Median	58.33	50.00		
Min	0.0	33.3		
Max	91.7	100.0		
<b>Fears/Shame Total Score</b>				
Week 4				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	38.69	57.50	-18.45	-5.00
SD	32.249	27.701	23.675	19.185
Median	33.33	70.83	-8.33	-8.33
Min	0.0	16.7	-58.3	-25.0
Max	87.5	83.3	0.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-18.02	-5.61
Standard Error			8.096	9.602
LS Mean Difference from Placebo			-12.40	
95% CI			-40.94, 16.13	
p-value			0.352	
<b>Fears/Shame Total Score</b>				
Week 8				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	41.07	45.00	-16.07	-17.50
SD	38.372	29.374	19.309	10.785
Median	41.67	41.67	-8.33	-20.83
Min	0.0	12.5	-45.8	-29.2
Max	100.0	75.0	8.3	-4.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.63	-18.11
Standard Error			7.675	9.106
LS Mean Difference from Placebo			2.48	
95% CI			-26.47, 31.43	
p-value			0.843	
<b>Fears/Shame Total Score</b>				
Week 12				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	30.36	48.33	-26.79	-14.17
SD	32.517	22.936	30.605	6.972
Median	20.83	37.50	-12.50	-12.50
Min	0.0	25.0	-70.8	-25.0
Max	95.8	75.0	4.2	-8.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-26.35	-14.78
Standard Error			7.025	8.338
LS Mean Difference from Placebo			-11.57	
95% CI			-36.53, 13.39	
p-value			0.321	
<b>Fears/Shame Total Score</b>				
Week 18				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	39.88	57.50	-17.26	-5.00
SD	40.459	20.497	28.609	14.849
Median	25.00	50.00	-4.17	-12.50
Min	0.0	33.3	-62.5	-16.7
Max	100.0	87.5	8.3	16.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.83	-5.61
Standard Error			8.073	9.575
LS Mean Difference from Placebo			-11.21	
95% CI			-39.55, 17.13	
p-value			0.396	

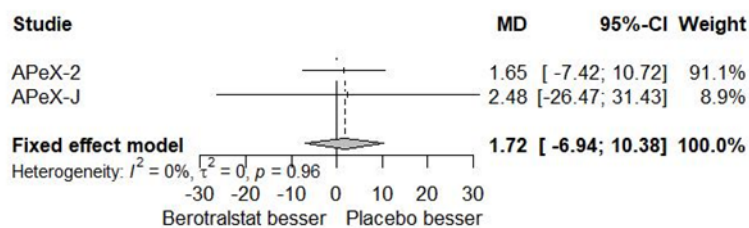
Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)
<b>Fears/Shame Total Score</b>				
<b>Week 24</b>				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	23.81	55.83	-33.33	-6.67
SD	30.402	20.958	33.850	11.258
Median	16.67	54.17	-16.67	-8.33
Min	0.0	33.3	-87.5	-20.8
Max	87.5	79.2	0.0	8.3
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			-32.90	-7.28
Standard Error			7.670	9.100
LS Mean Difference from Placebo			-25.62	
95% CI			-53.24, 2.00	
p-value			0.065	

Note: The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst).  
 [1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.  
 [2] Statistical analysis is based on a mixed model for repeated measures with baseline expert-confirmed event rate, baseline AE-QoL, treatment, visit, and visit \* treatment interaction as fixed effects.

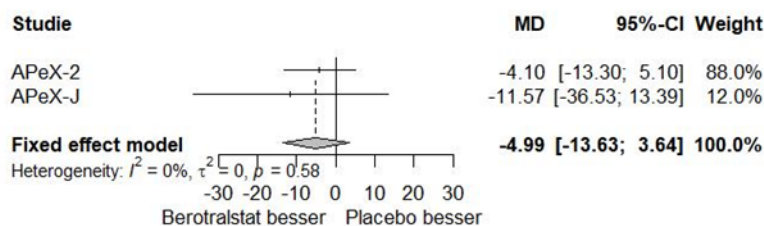
Forest Plot AE-QoL Angst\_Schamgefühl Woche 4 (PP) (LS MD)



Forest Plot AE-QoL Angst\_Schamgefühl Woche 8 (PP) (LS MD)

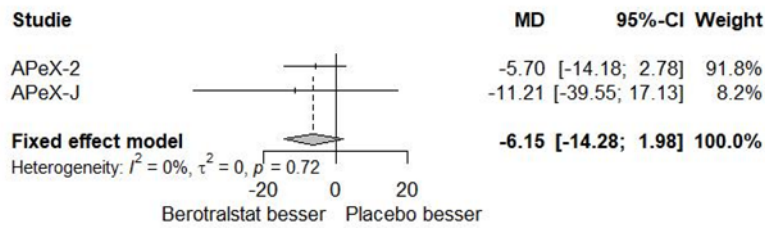


Forest Plot AE-QoL Angst\_Schamgefühl Woche 12 (PP) (LS MD)

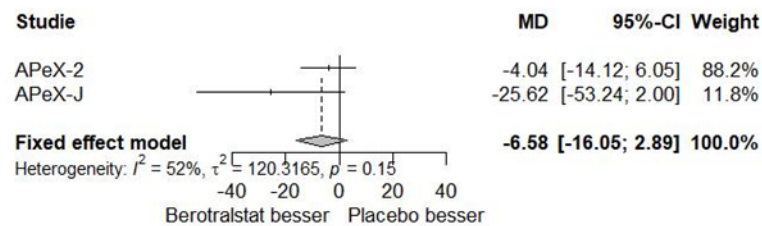




Forest Plot AE-QoL Angst\_Schamgefühl Woche 18 (PP) (LS MD)



Forest Plot AE-QoL Angst\_Schamgefühl Woche 24 (PP) (LS MD)



Anhang 4-G-Abbildung 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 24 (Score der Domäne Angst/Schamgefühl; PP Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotrastat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

Anhang 4-G-Tabelle 4-21: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Ernährung, PP Population; APeX-2)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=37)	Placebo (N=33)	BCX7353 150 mg (N=37)	Placebo (N=33)
<b>Nutrition Total Score</b>				
Baseline [1]				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)		
Mean	32.77	32.95		
SD	24.358	24.964		
Median	25.00	37.50		
Min	0.0	0.0		
Max	100.0	87.5		
<b>Nutrition Total Score</b>				
Week 4				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	24.32	27.27	-8.45	-5.68
SD	23.926	20.120	17.935	22.983
Median	12.50	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-62.5
Max	75.0	62.5	37.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.69	-5.40
Standard Error			2.933	3.107
LS Mean Difference from Placebo			-3.29	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.283	
95% CI			-11.85, 5.26	
p-value			0.445	

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

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=37)	Placebo (N=33)	BCX7353 150 mg (N=37)	Placebo (N=33)
	<b>Nutrition Total Score</b>			
Week 8				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	20.27	25.38	-12.50	-7.58
SD	23.077	18.615	20.833	21.181
Median	12.50	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-62.5
Max	75.0	62.5	37.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.75	-7.30
Standard Error			2.841	3.009
LS Mean Difference from Placebo			-5.45	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.150	
95% CI			-13.73, 2.83	
p-value			0.193	
<b>Nutrition Total Score</b>				
Week 12				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	21.62	25.76	-11.15	-7.20
SD	24.233	20.478	22.202	24.413
Median	25.00	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-75.0
Max	100.0	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.40	-6.92
Standard Error			3.184	3.372
LS Mean Difference from Placebo			-4.48	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.647	
95% CI			-13.75, 4.79	
p-value			0.338	
<b>Nutrition Total Score</b>				
Week 18				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	23.31	26.52	-9.46	-6.44
SD	22.080	21.821	19.633	24.630
Median	25.00	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-75.0
Max	75.0	87.5	37.5	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.71	-6.16
Standard Error			2.976	3.152
LS Mean Difference from Placebo			-3.55	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.345	
95% CI			-12.22, 5.13	
p-value			0.417	
<b>Nutrition Total Score</b>				
Week 24				
N (%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)	37 (100.0%)	33 (100.0%)
Mean	23.31	26.52	-9.46	-6.44
SD	24.854	21.821	23.828	24.431
Median	12.50	25.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-62.5
Max	87.5	87.5	25.0	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.71	-6.16
Standard Error			3.319	3.515
LS Mean Difference from Placebo			-3.55	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.844	
95% CI			-13.22, 6.12	
p-value			0.466	
Note: The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst).				
[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.				
[2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis with baseline investigator-confirmed attack rate, baseline AE-QoL, treatment, visit, and visit*treatment interaction included as fixed effects. Subject is included as a random effect				

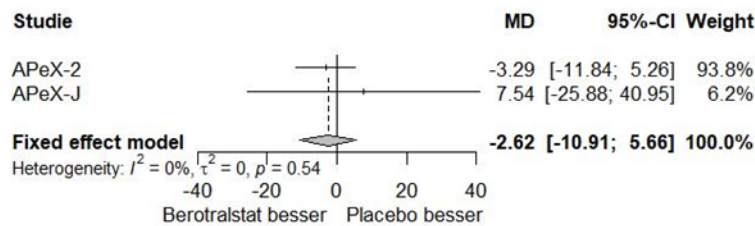
## Anhang 4-G-Tabelle 4-22: Veränderung zu Baseline im AE-QoL (Sensitivitätsanalyse: Score der Domäne Ernährung, PP Population; APeX-J)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)
	<b>Nutrition Total Score</b>			
Baseline [1]				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)		
Mean	26.79	10.00		
SD	29.252	16.298		
Median	25.00	0.00		
Min	0.0	0.0		
Max	75.0	37.5		
<b>Nutrition Total Score</b>				
Week 4				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	19.64	10.00	-7.14	0.00
SD	28.738	13.693	44.404	8.839
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-75.0	-12.5
Max	75.0	25.0	50.0	12.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.02	-8.57
Standard Error			8.830	10.592
LS Mean Difference from Placebo			7.54	
95% CI			-25.87, 40.96	
p-value			0.614	
<b>Nutrition Total Score</b>				
Week 8				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	26.79	7.50	0.00	-2.50
SD	38.479	11.180	43.899	5.590
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-75.0	-12.5
Max	87.5	25.0	50.0	0.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			6.12	-11.07
Standard Error			10.647	12.717
LS Mean Difference from Placebo			17.19	
95% CI			-21.13, 55.51	
p-value			0.338	
<b>Nutrition Total Score</b>				
Week 12				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	17.86	12.50	-8.93	2.50
SD	31.339	17.678	38.672	5.590
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-75.0	0.0
Max	75.0	37.5	50.0	12.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.81	-6.07
Standard Error			8.811	10.569
LS Mean Difference from Placebo			3.26	
95% CI			-29.89, 36.41	
p-value			0.826	
<b>Nutrition Total Score</b>				
Week 18				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	16.07	22.50	-10.71	12.50
SD	27.683	18.540	34.178	8.839
Median	0.00	25.00	0.00	12.50
Min	0.0	0.0	-75.0	0.0
Max	62.5	50.0	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-4.59	3.93
Standard Error			8.611	10.336
LS Mean Difference from Placebo			-8.53	
95% CI			-40.00, 22.94	
p-value			0.557	

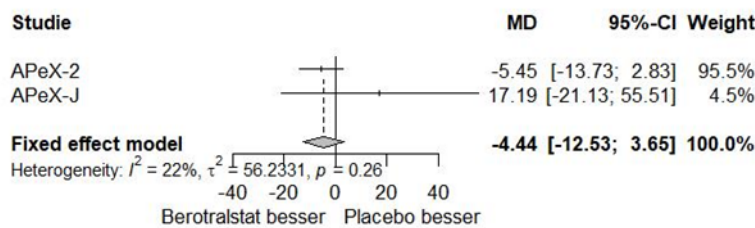
Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)	BCX7353 150 mg (N=7)	Placebo (N=5)
<b>Nutrition Total Score</b>				
Week 24				
N (%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)	7 (100.0%)	5 (100.0%)
Mean	16.07	17.50	-10.71	7.50
SD	27.683	24.367	37.101	11.180
Median	0.00	0.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	0.0
Max	75.0	50.0	50.0	25.0
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			-4.59	-1.07
Standard Error			8.722	10.466
LS Mean Difference from Placebo			-3.53	
95% CI			-36.27, 29.21	
p-value			0.810	

Note: The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst).  
 [1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.  
 [2] Statistical analysis is based on a mixed model for repeated measures with baseline expert-confirmed event rate, baseline AE-QoL, treatment, visit, and visit \* treatment interaction as fixed effects.

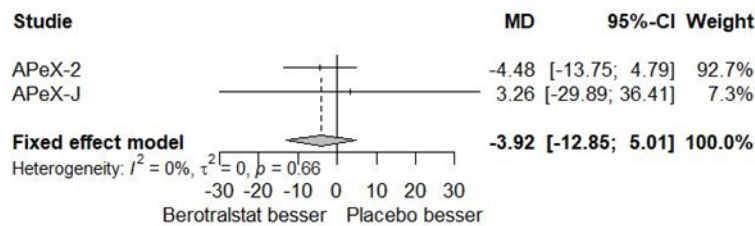
Forest Plot AE-QoL Ernährung Woche 4 (PP) (LS MD)

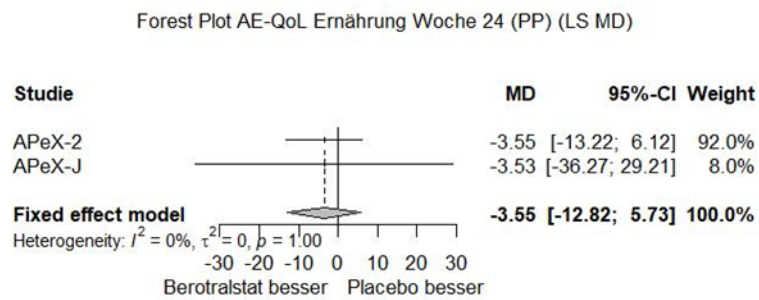
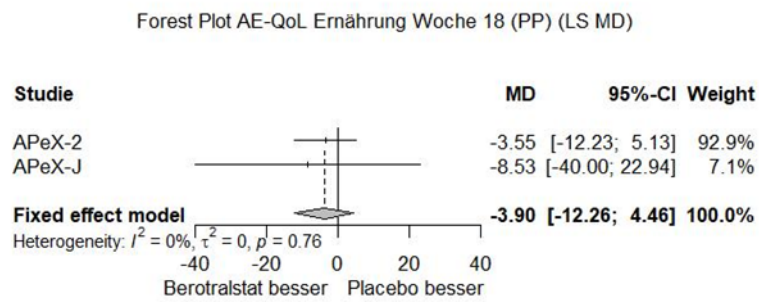


Forest Plot AE-QoL Ernährung Woche 8 (PP) (LS MD)



Forest Plot AE-QoL Ernährung Woche 12 (PP) (LS MD)

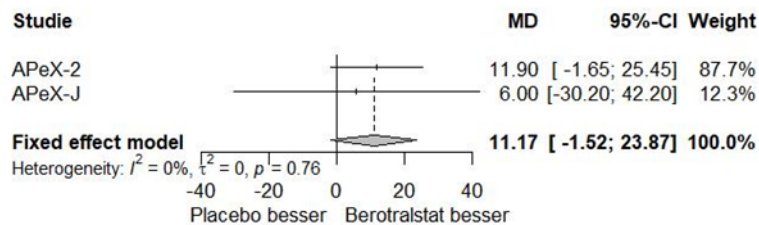




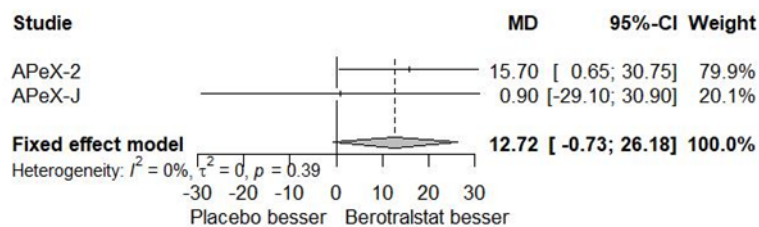
Anhang 4-G-Abbildung 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im AE-QoL in Woche 4 bis 24 (Score der Domäne Ernährung; PP Population)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotrastat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

**G.8: Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 4 bis 18 (Meta-Analyse: Score für die Gesamtzufriedenheit und Subscores; ITT Population)**

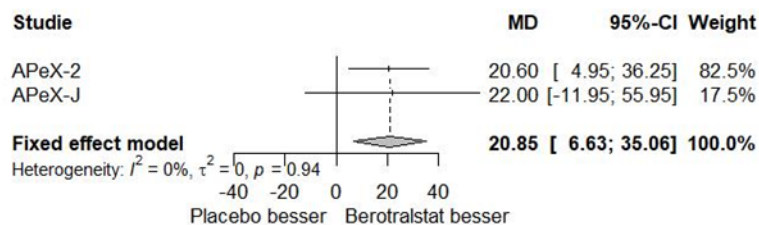
Forest Plot TSQM Gesamtzufriedenheit Woche 4 (LS MD)



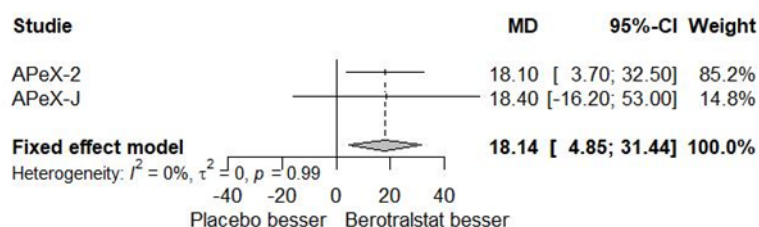
Forest Plot TSQM Gesamtzufriedenheit Woche 8 (LS MD)



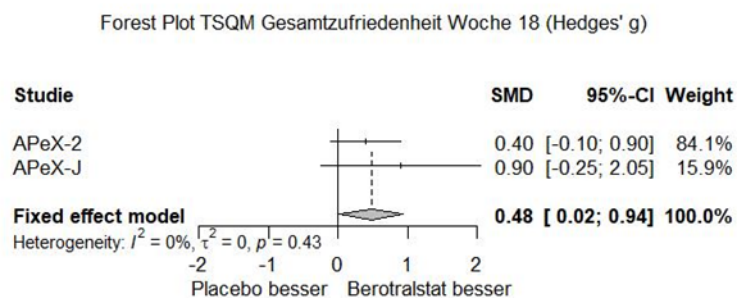
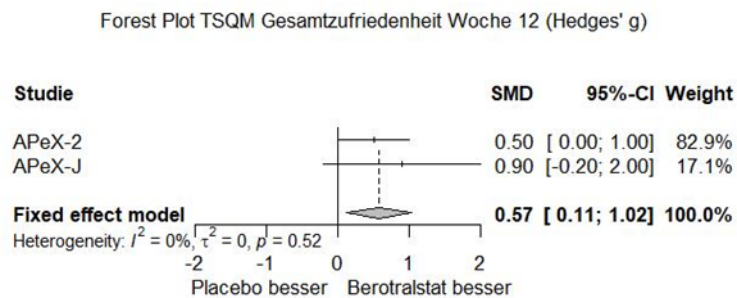
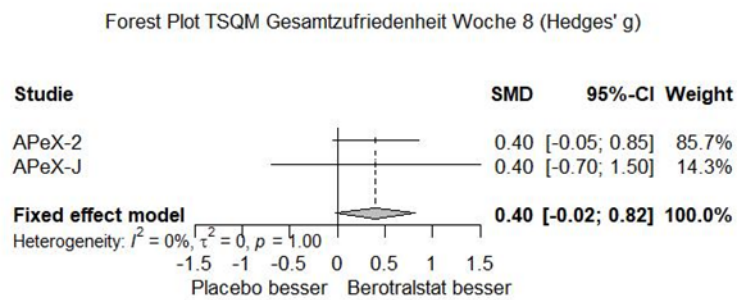
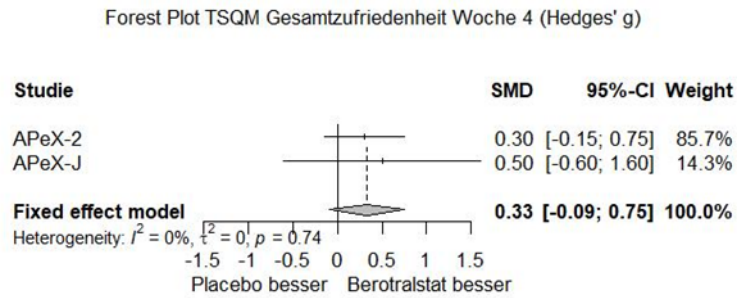
Forest Plot TSQM Gesamtzufriedenheit Woche 12 (LS MD)



Forest Plot TSQM Gesamtzufriedenheit Woche 18 (LS MD)

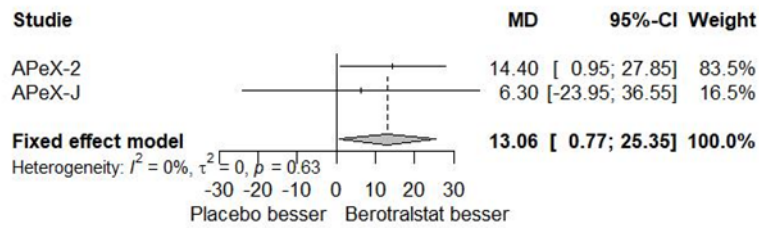


Anhang 4-G-Abbildung 4-33: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 4 bis 18 (Score für die Gesamtzufriedenheit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

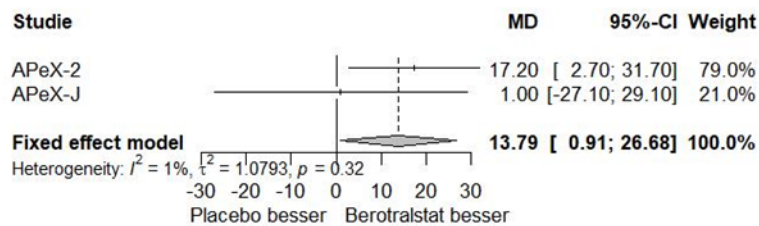


Anhang 4-G-Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 4 bis 18 (Score für die Gesamtzufriedenheit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Bertralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges' g

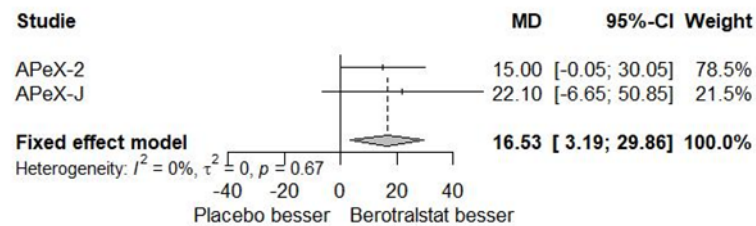
Forest Plot TSQM Wirksamkeit Woche 4 (LS MD)



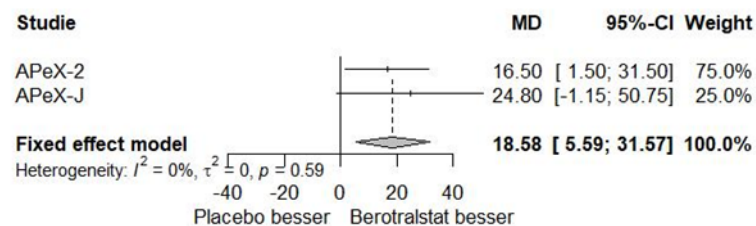
Forest Plot TSQM Wirksamkeit Woche 8 (LS MD)



Forest Plot TSQM Wirksamkeit Woche 12 (LS MD)



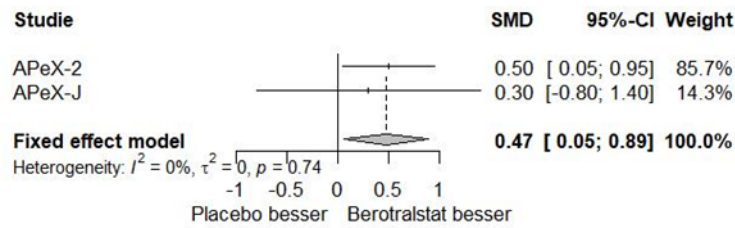
Forest Plot TSQM Wirksamkeit Woche 18 (LS MD)



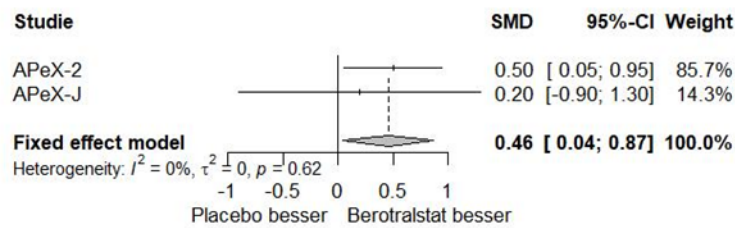
Anhang 4-G-Abbildung 4-35: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Wirksamkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD



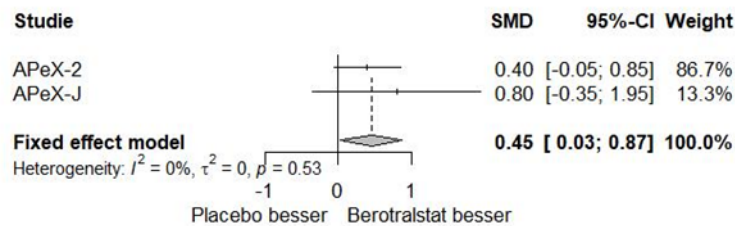
Forest Plot TSQM Wirksamkeit Woche 4 (Hedges' g)



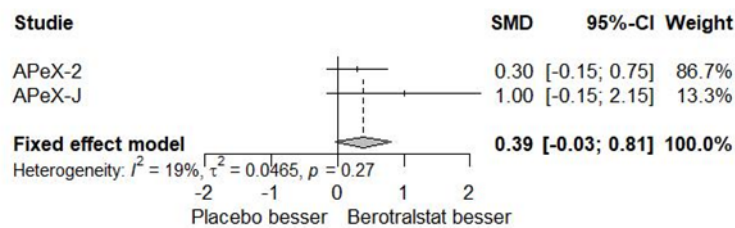
Forest Plot TSQM Wirksamkeit Woche 8 (Hedges' g)



Forest Plot TSQM Wirksamkeit Woche 12 (Hedges' g)

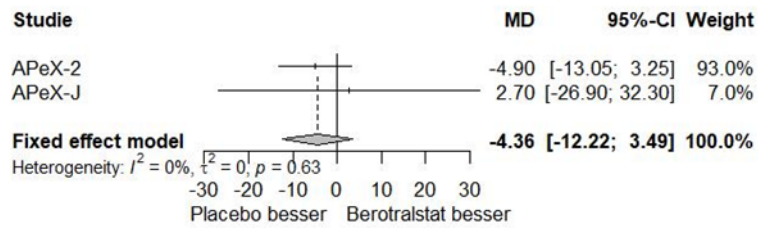


Forest Plot TSQM Wirksamkeit Woche 18 (Hedges' g)

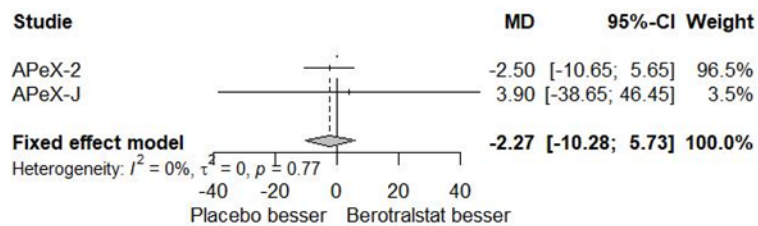


Anhang 4-G-Abbildung 4-36: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Wirksamkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Bertralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges' g

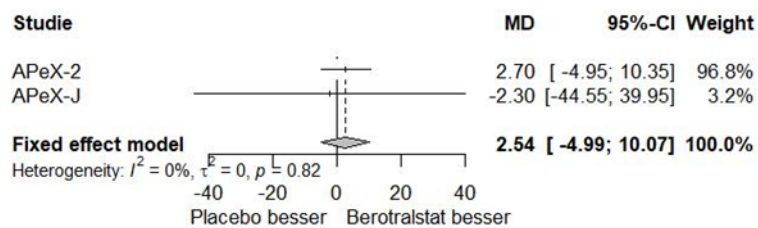
Forest Plot TSQM Anwenderfreundlichkeit Woche 4 (LS MD)



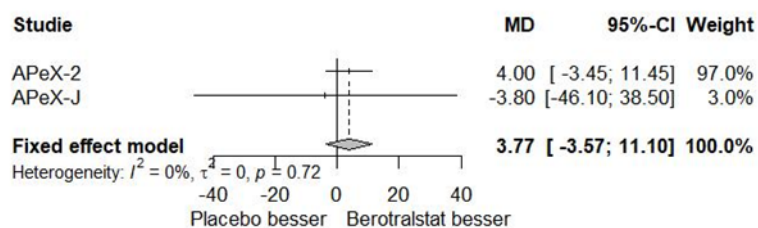
Forest Plot TSQM Anwenderfreundlichkeit Woche 8 (LS MD)



Forest Plot TSQM Anwenderfreundlichkeit Woche 12 (LS MD)

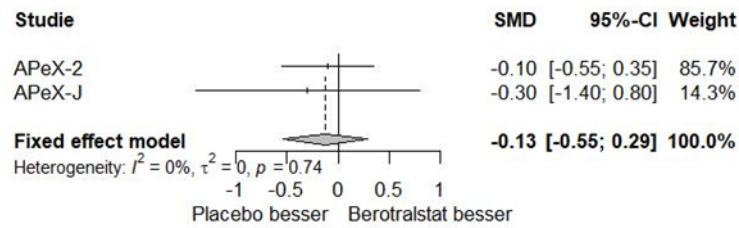


Forest Plot TSQM Anwenderfreundlichkeit Woche 18 (LS MD)

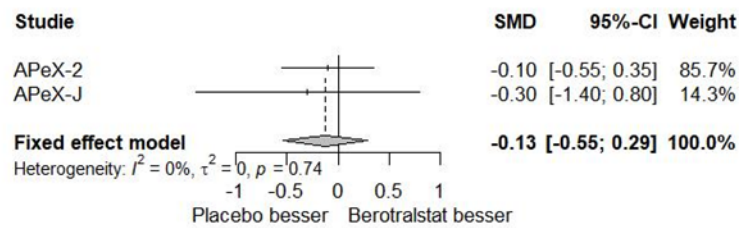


Anhang 4-G-Abbildung 4-37: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

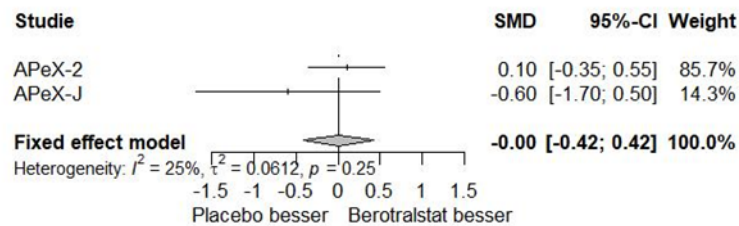
Forest Plot TSQM Anwenderfreundlichkeit Woche 4 (Hedges' g)



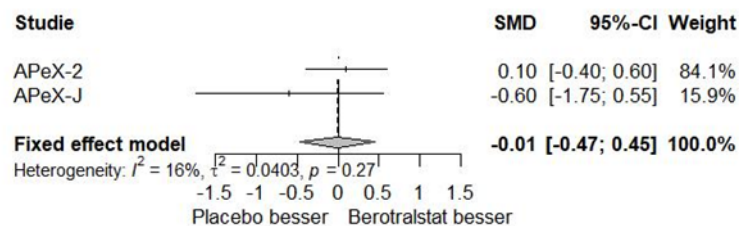
Forest Plot TSQM Anwenderfreundlichkeit Woche 8 (Hedges' g)



Forest Plot TSQM Anwenderfreundlichkeit Woche 12 (Hedges' g)

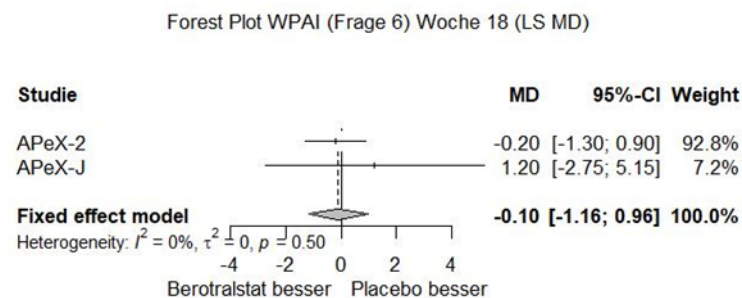
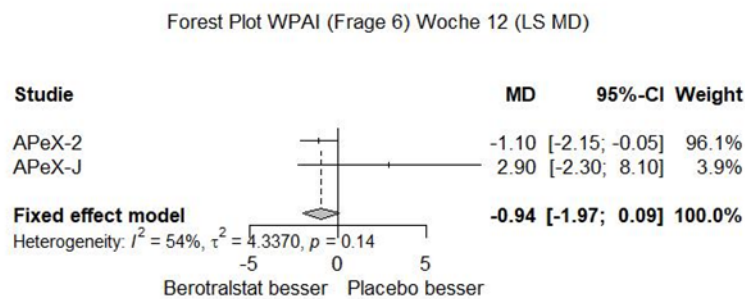
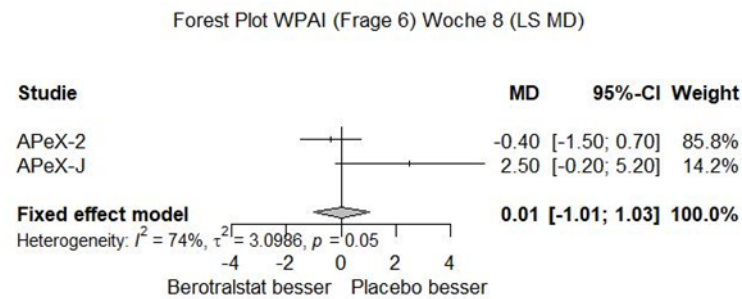
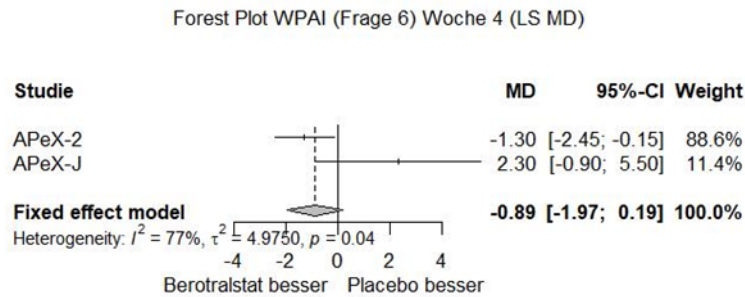


Forest Plot TSQM Anwenderfreundlichkeit Woche 18 (Hedges' g)



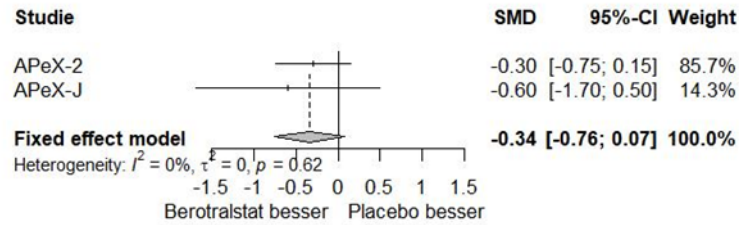
Anhang 4-G-Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im TSQM in Woche 4 bis 18 (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges' g

**G.9: Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) in Woche 4 bis 18 (Meta-Analyse: ITT Population)**

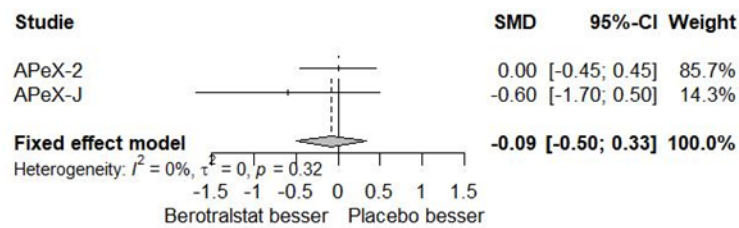


Anhang 4-G-Abbildung 4-39: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) in Woche 4 bis 18“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer LS MD

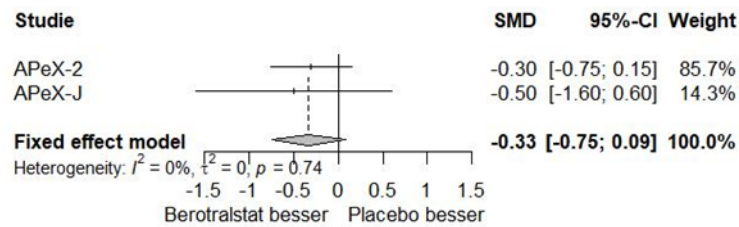
Forest Plot WPAI (Frage 6) Woche 4 (Hedges' g)



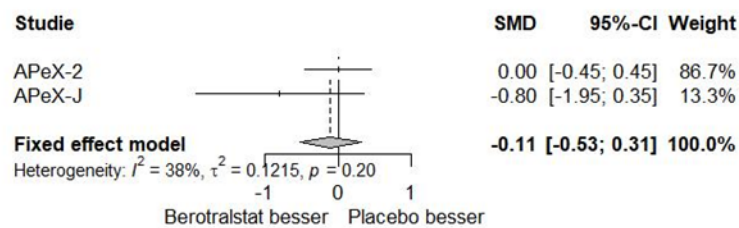
Forest Plot WPAI (Frage 6) Woche 8 (Hedges' g)



Forest Plot WPAI (Frage 6) Woche 12 (Hedges' g)



Forest Plot WPAI (Frage 6) Woche 18 (Hedges' g)



Anhang 4-G-Abbildung 4-40: Meta-Analyse für den Endpunkt „Veränderung zu Baseline im WPAI (Frage 6) in Woche 4 bis 18“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotraltat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer Hedges' g

**G.10: Sicherheit (Meta-Analyse der Effektschätzer OR und ARR)**

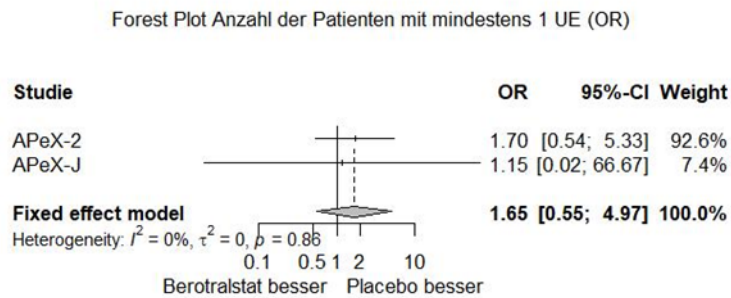
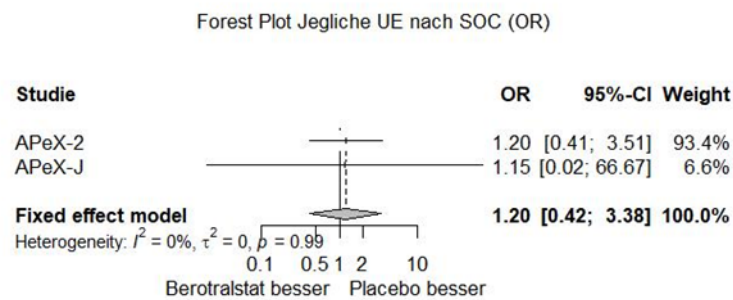
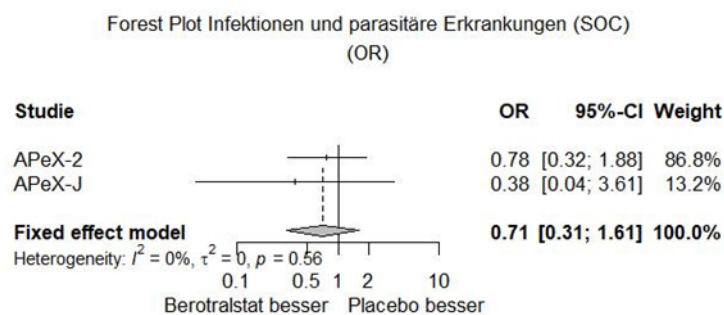


Abbildung 4-50: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR

**Jegliche UE nach SOC**

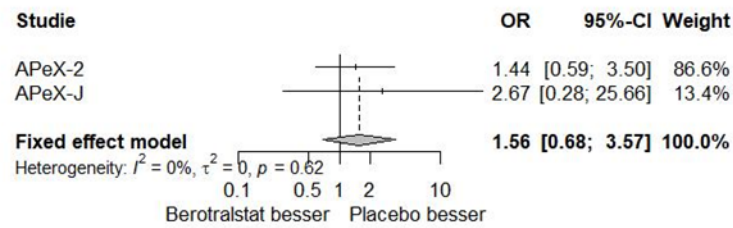


**Infektionen und parasitäre Erkrankungen**



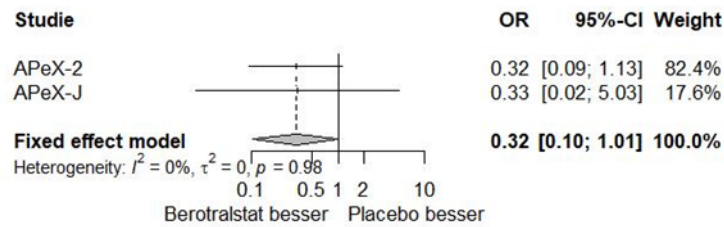
**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Forest Plot Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)  
(OR)



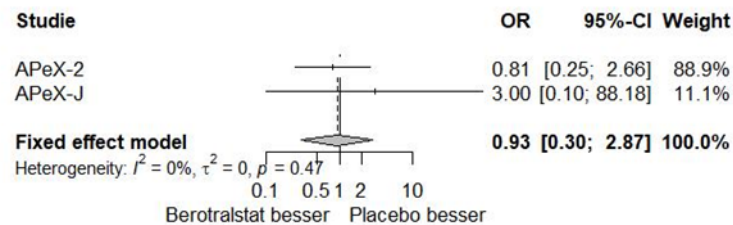
**Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen**

Forest Plot Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) (OR)



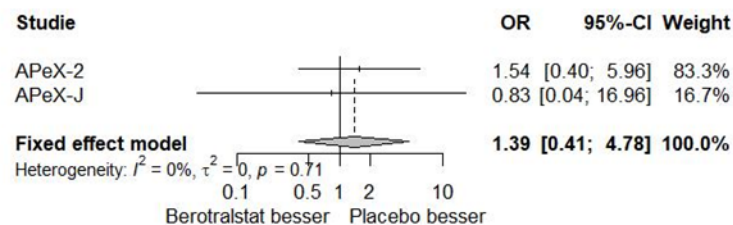
**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Forest Plot Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC) (OR)

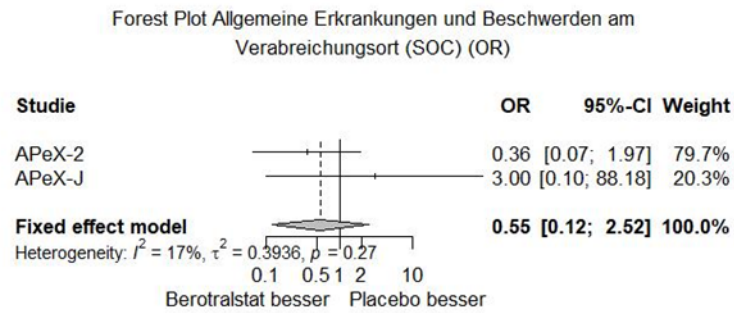


**Erkrankungen des Nervensystems**

Forest Plot Erkrankungen des Nervensystems (SOC) (OR)



**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**



**Psychiatrische Erkrankungen**

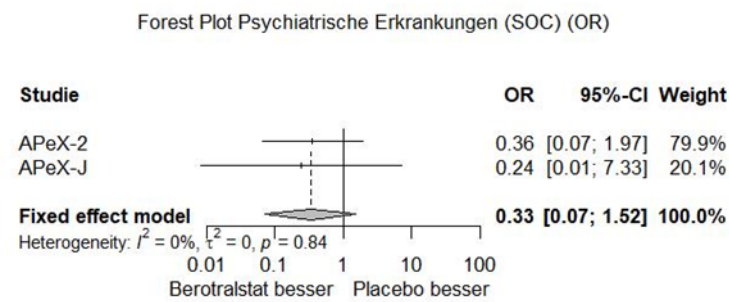
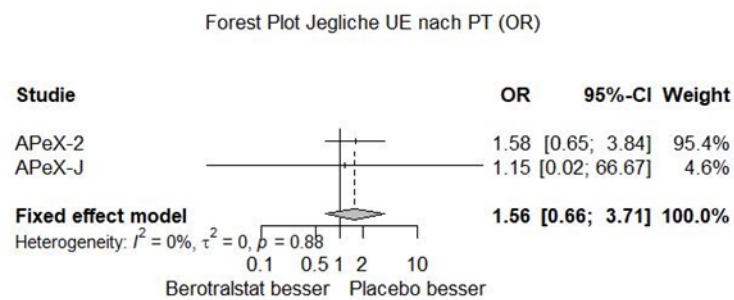


Abbildung 4-51: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR

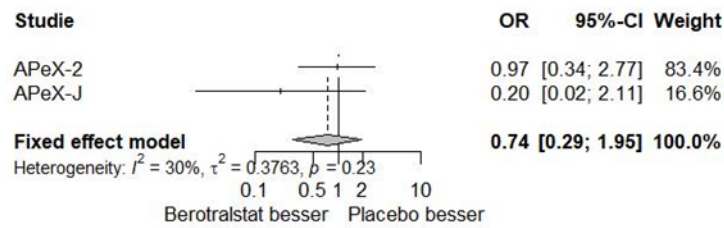
**Jegliche UE nach PT**





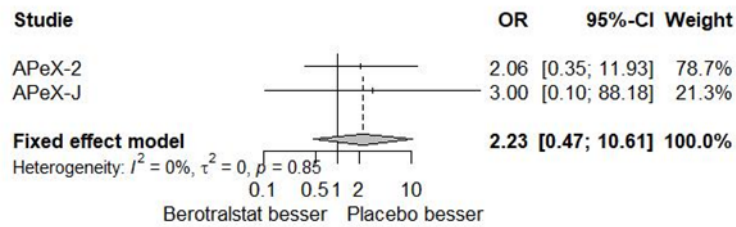
### Nasopharyngitis

Forest Plot Nasopharyngitis (PT) (OR)



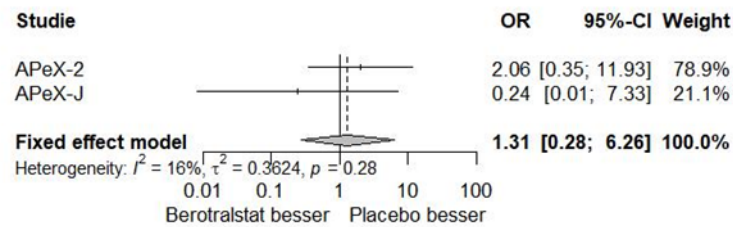
### Abdominalschmerz

Forest Plot Abdominalschmerz (PT) (OR)



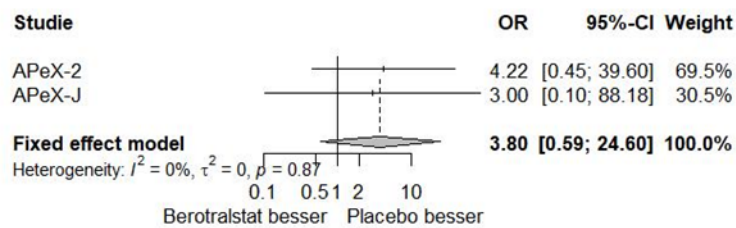
### Kopfschmerzen

Forest Plot Kopfschmerzen (PT) (OR)



### Rückenschmerzen

Forest Plot Rückenschmerzen (PT) (OR)



### Diarrhoe

Forest Plot Diarrhoe (PT) (OR)

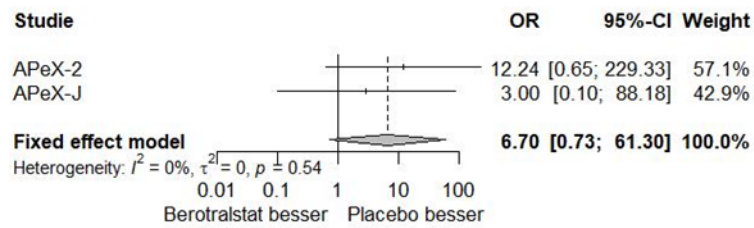


Abbildung 4-52: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE (nach PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotrastat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR

Forest Plot Anzahl Patienten mit mindestens 1 UE von besonderem Interesse (Ausschlag) (OR)

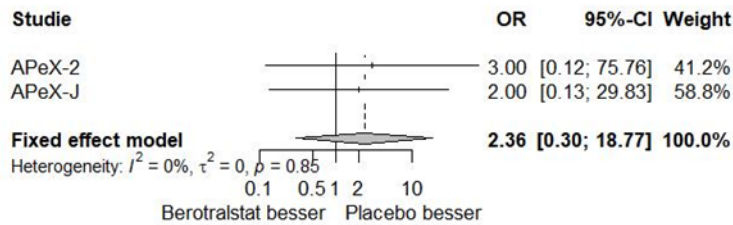
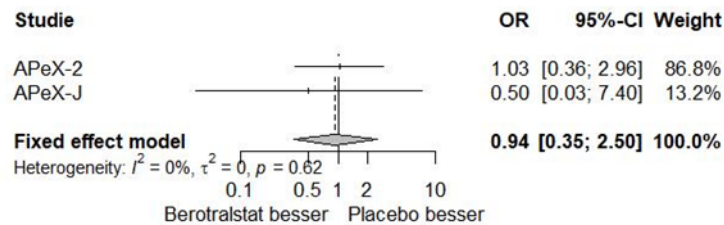


Abbildung 4-53: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE von besonderem Interesse (Ausschlag)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotrastat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR

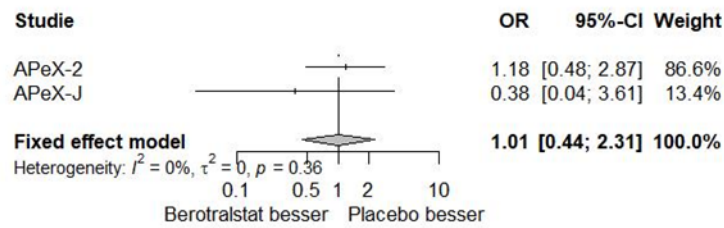
### Jegliches Grad 1 UE

Forest Plot Anzahl Patienten mit mindestens 1 Grad 1 UE (OR)



**Jegliches Grad 2 UE**

Forest Plot Anzahl Patienten mit mindestens 1 Grad 2 UE (OR)



**Jegliches Grad 3/4 UE**

Forest Plot Anzahl Patienten mit mindestens 1 Grad 3\_4 UE (OR)

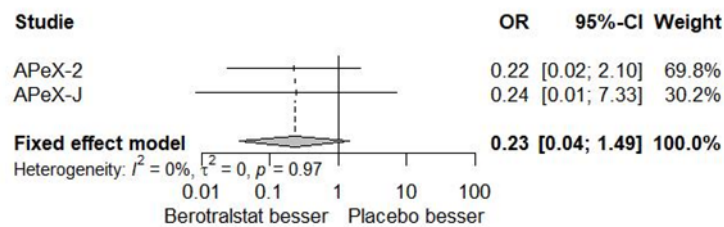
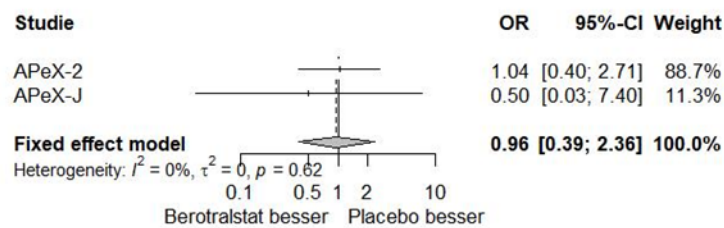


Abbildung 4-54: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE (gemäß Schweregrad)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR

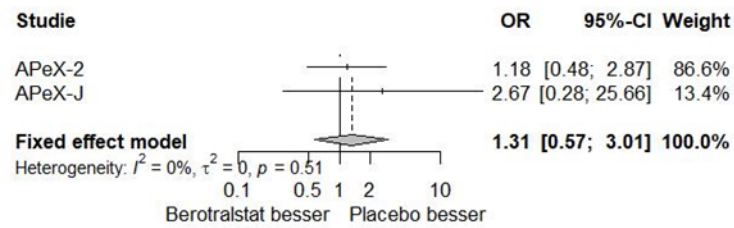
**Jegliche Grad 1 UE nach SOC**

Forest Plot Jegliche Grad 1 UE nach SOC (OR)



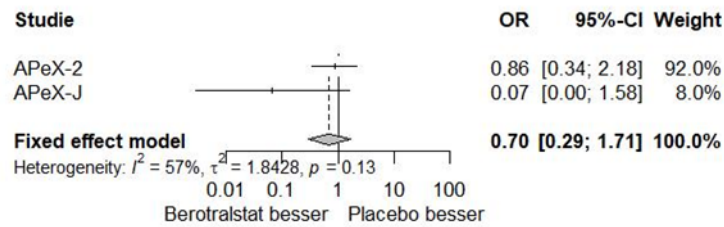
### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Grad 1)

Forest Plot Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Grad 1 UE nach SOC) (OR)



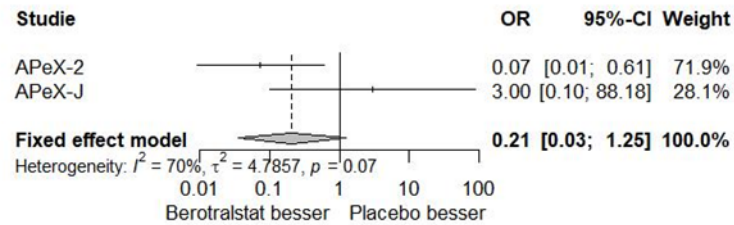
### Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 1)

Forest Plot Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 1 UE nach SOC) (OR)



### Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Grad 1)

Forest Plot Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Grad 1 UE nach SOC) (OR)



### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Grad 1)

Forest Plot Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Grad 1 UE nach SOC) (OR)

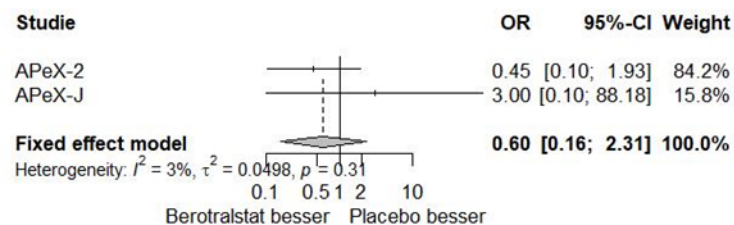
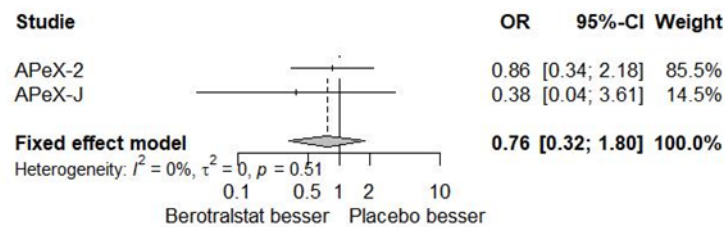


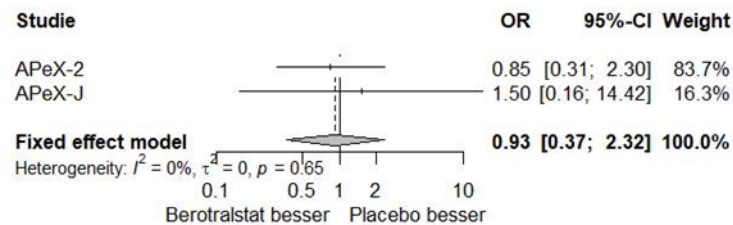
Abbildung 4-55: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 1 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR

**Jegliche Grad 2 UE nach SOC**

Forest Plot Jegliche Grad 2 UE nach SOC (OR)

**Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 2)**

Forest Plot Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 2 UE nach SOC) (OR)

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Grad 2)**

Forest Plot Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Grad 2 UE nach SOC) (OR)

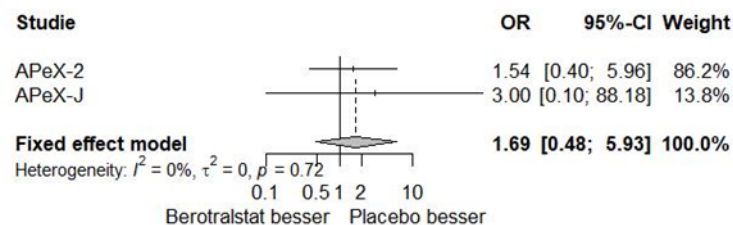
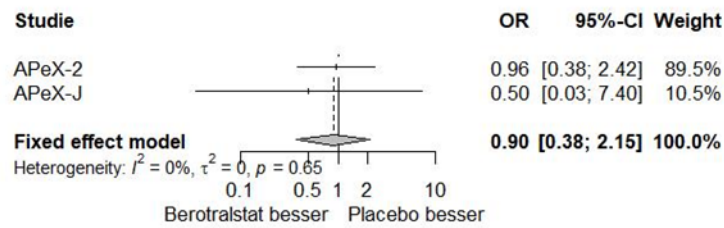


Abbildung 4-56: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 2 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR

**Jegliche Grad 1 UE nach PT**

Forest Plot Jegliche Grad 1 UE nach PT (OR)



**Nasopharyngitis (Grad 1)**

Forest Plot Nasopharyngitis (Grad 1 UE nach PT) (OR)

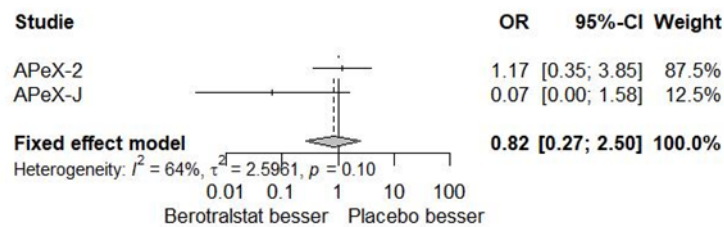
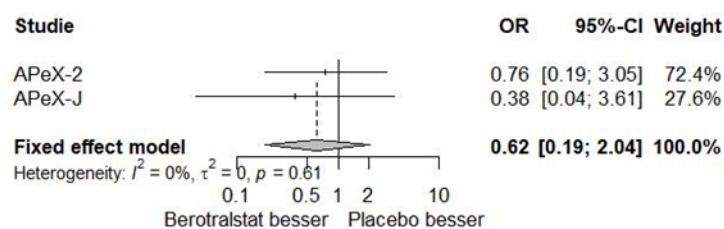


Abbildung 4-57: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 1 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR

**Jegliche Grad 2 UE nach PT**

Forest Plot Jegliche Grad 2 UE nach PT (OR)



**Nasopharyngitis (Grad 2)**

Forest Plot Nasopharyngitis (Grad 2 UE nach PT) (OR)

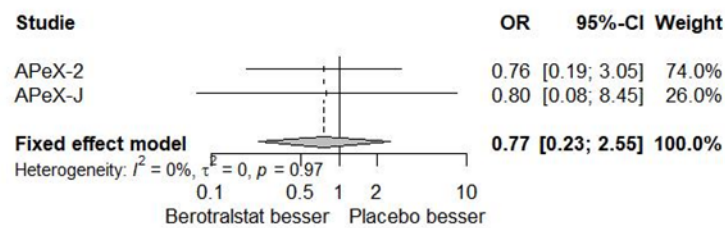


Abbildung 4-58: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 2 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR

Forest Plot Therapieabbrüche aufgrund von UE (OR)

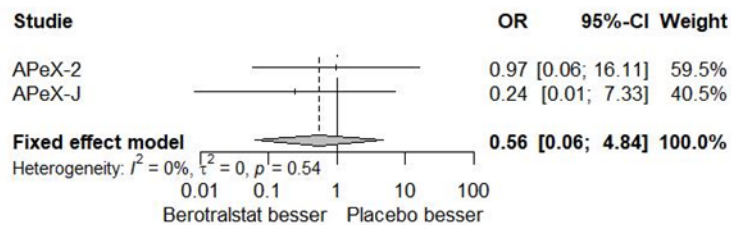


Abbildung 4-59: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer OR

Forest Plot Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE (ARR)

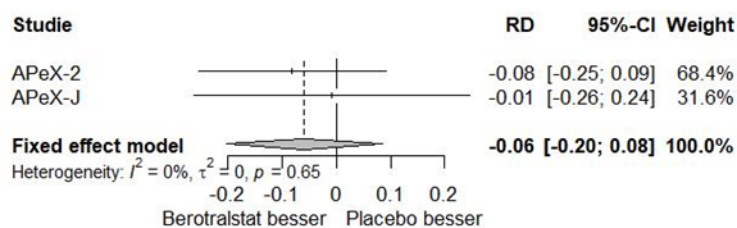
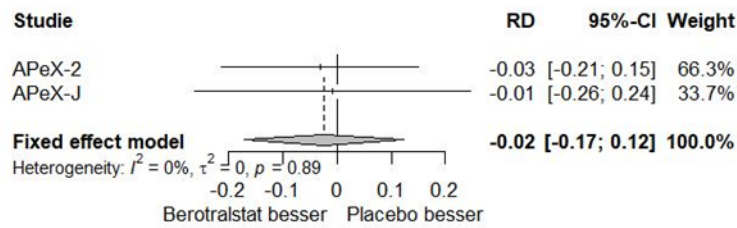


Abbildung 4-60: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR

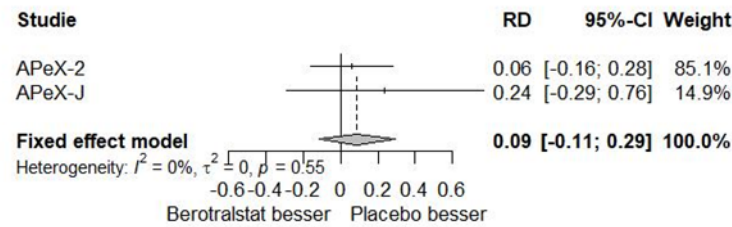
**Jegliche UE nach SOC**

Forest Plot Jegliche UE nach SOC (ARR)



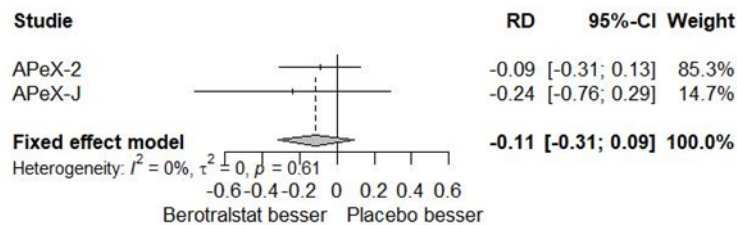
**Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

Forest Plot Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)  
(ARR)



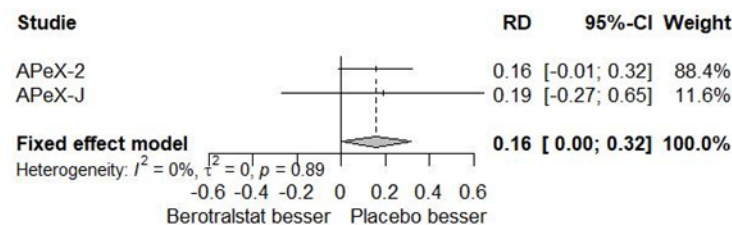
**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Forest Plot Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)  
(ARR)



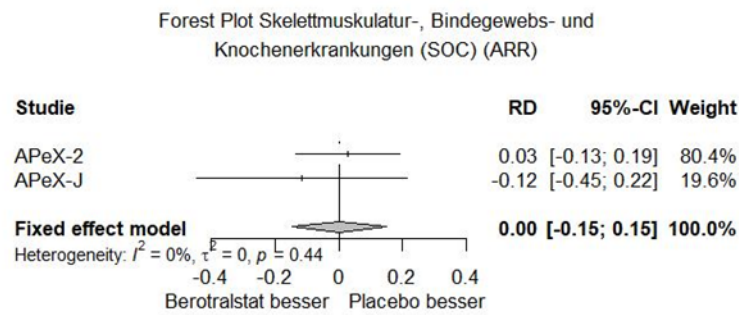
**Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen**

Forest Plot Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe  
bedingte Komplikationen (SOC) (ARR)

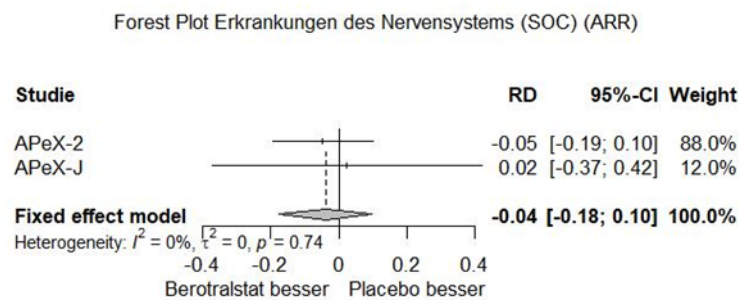




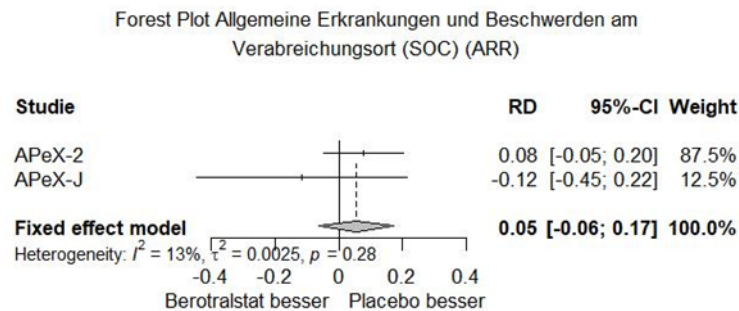
**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**



**Erkrankungen des Nervensystems**



**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**



**Psychiatrische Erkrankungen**

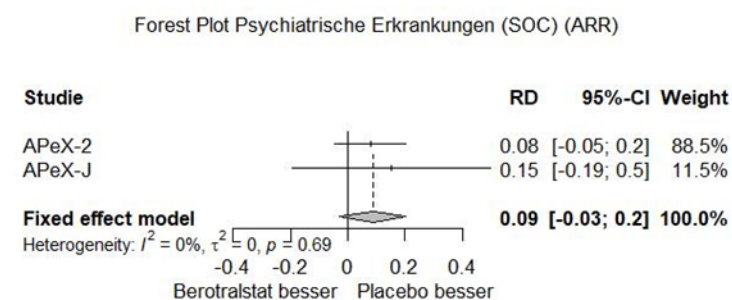
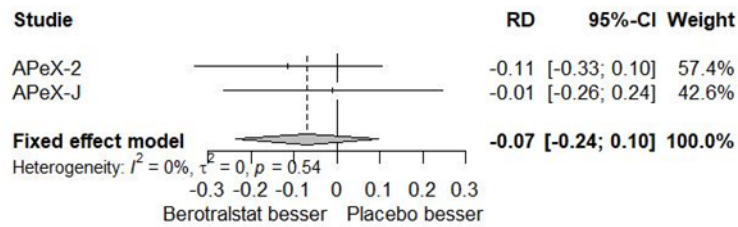


Abbildung 4-61: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE (nach SOC), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralsat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR

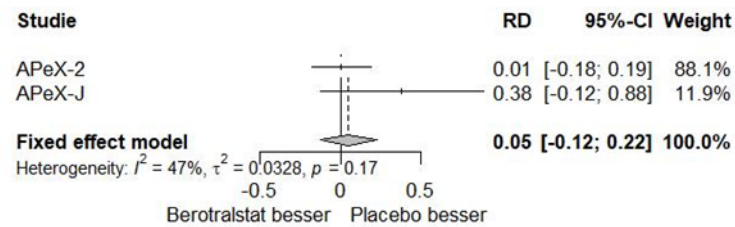
**Jegliche UE nach PT**

Forest Plot Jegliche UE nach PT (ARR)



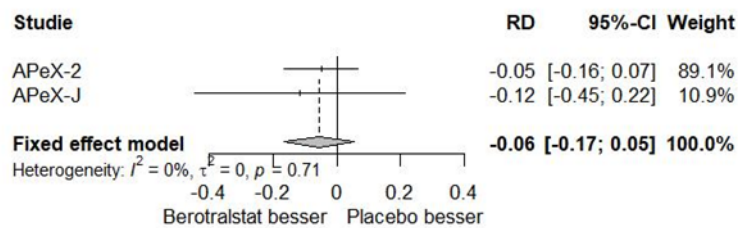
**Nasopharyngitis**

Forest Plot Nasopharyngitis (PT) (ARR)



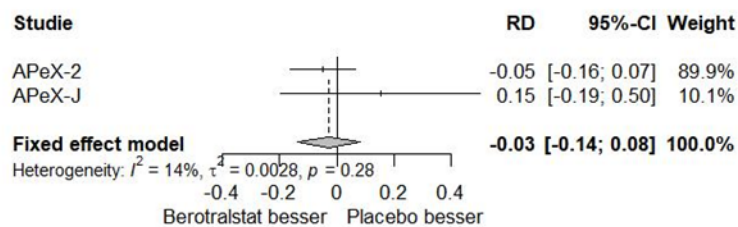
**Abdominalschmerz**

Forest Plot Abdominalschmerz (PT) (ARR)



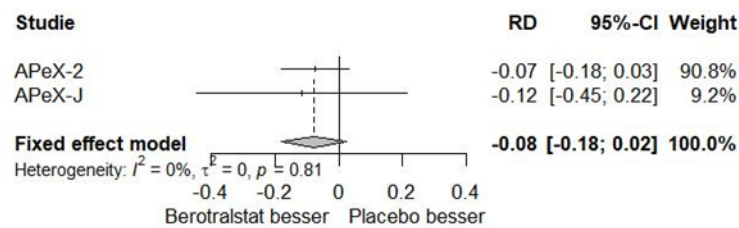
**Kopfschmerzen**

Forest Plot Kopfschmerzen (PT) (ARR)



**Rückenschmerzen**

Forest Plot Rückenschmerzen (PT) (ARR)

**Diarrhoe**

Forest Plot Diarrhoe (PT) (ARR)

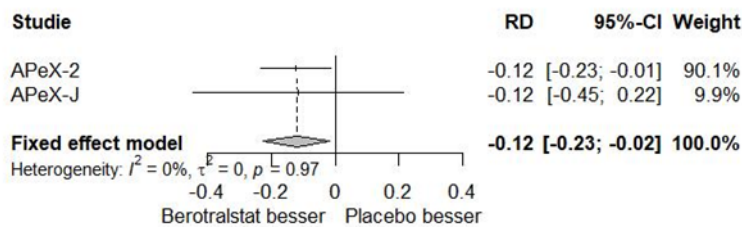


Abbildung 4-62: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit UE (nach PT), die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR

Forest Plot Anzahl Patienten mit mindestens 1 UE von besonderem Interesse (Ausschlag) (ARR)

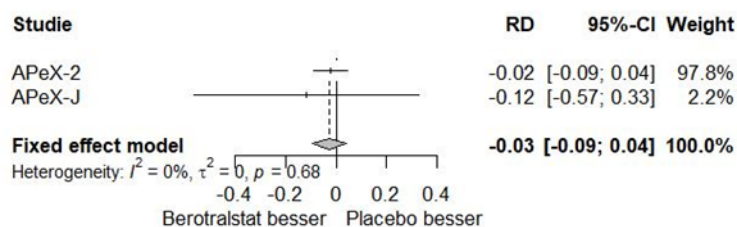
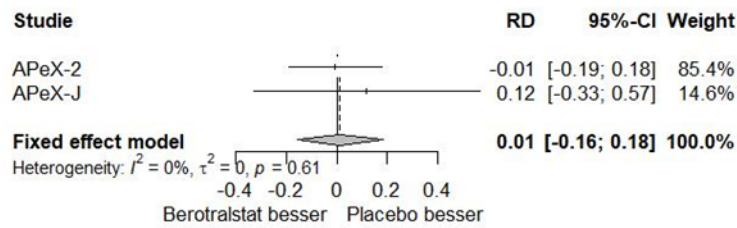


Abbildung 4-63: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE von besonderem Interesse (Ausschlag)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR

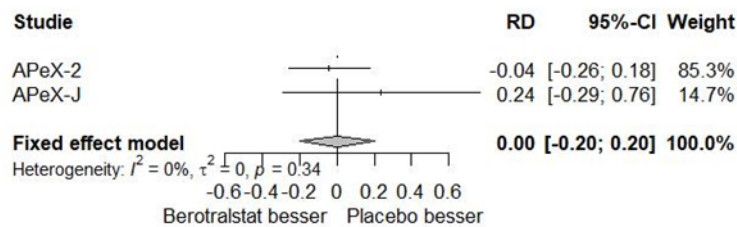
### Jegliches Grad 1 UE

Forest Plot Anzahl Patienten mit mindestens 1 Grad 1 UE (ARR)



### Jegliches Grad 2 UE

Forest Plot Anzahl Patienten mit mindestens 1 Grad 2 UE (ARR)



### Jegliches Grad 3/4 UE

Forest Plot Anzahl Patienten mit mindestens 1 Grad 3\_4 UE (ARR)

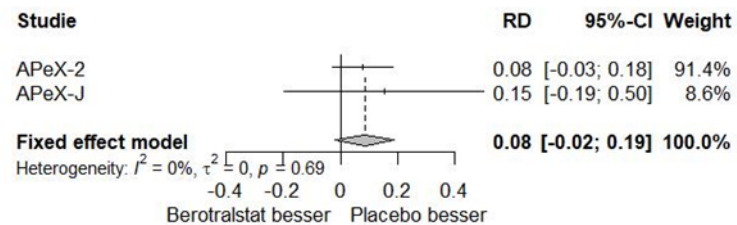
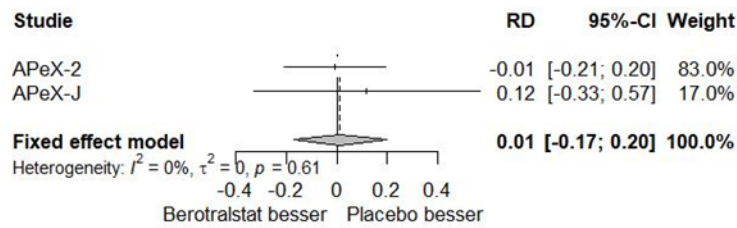


Abbildung 4-64: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit  $\geq 1$  UE (gemäß Schweregrad)“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR

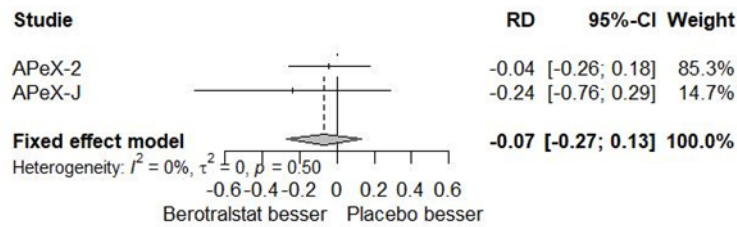
**Jegliche Grad 1 UE nach SOC**

Forest Plot Jegliche Grad 1 UE nach SOC (ARR)



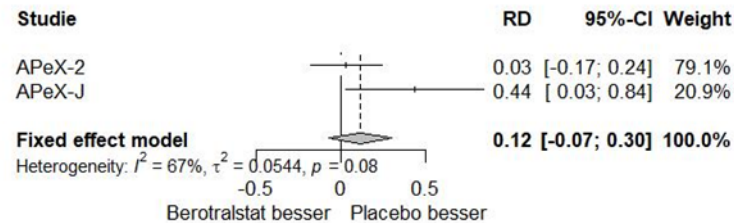
**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Grad 1)**

Forest Plot Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Grad 1 UE nach SOC) (ARR)



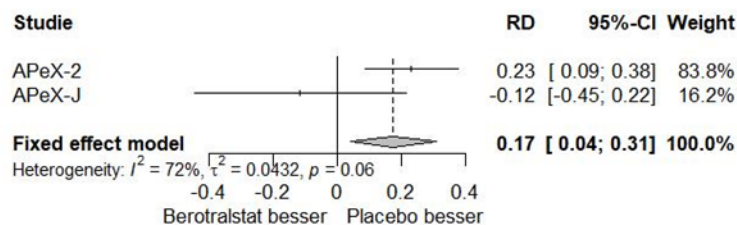
**Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 1)**

Forest Plot Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 1 UE nach SOC) (ARR)



**Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Grad 1)**

Forest Plot Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Grad 1 UE nach SOC) (ARR)



**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Grad 1)**

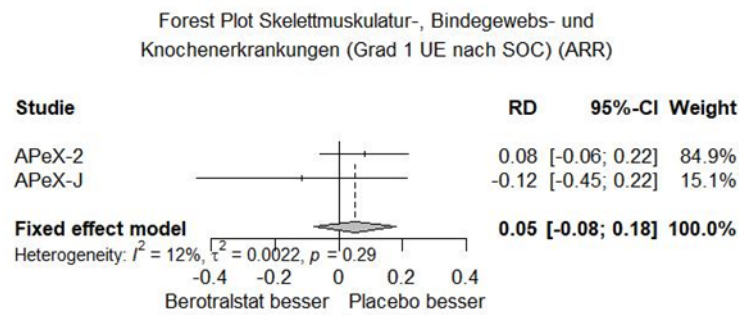
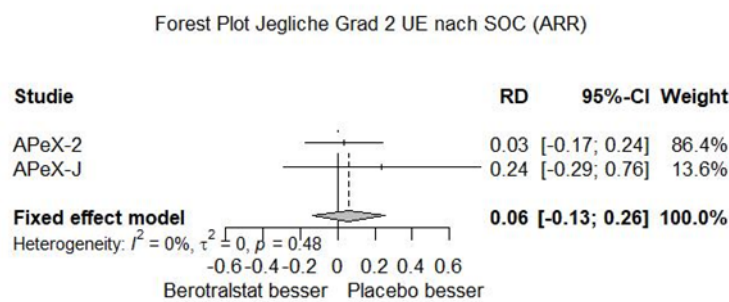
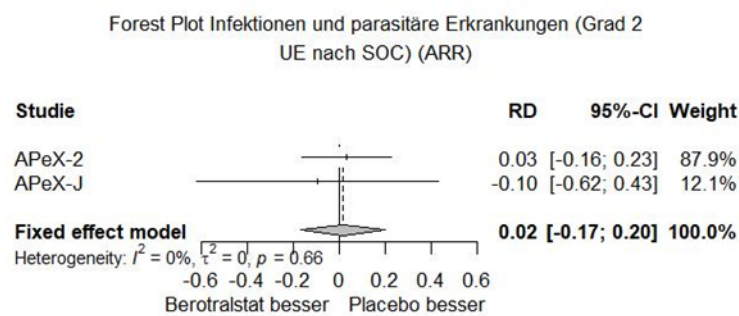


Abbildung 4-65: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 1 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR

**Jegliche Grad 2 UE nach SOC**



**Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Grad 2)**



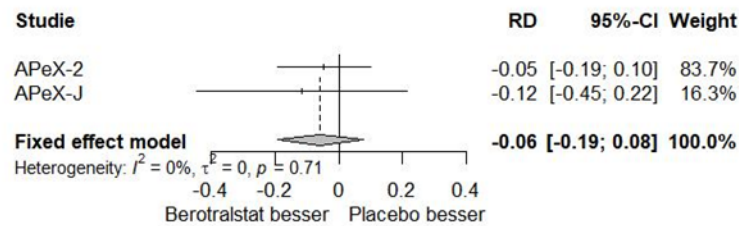
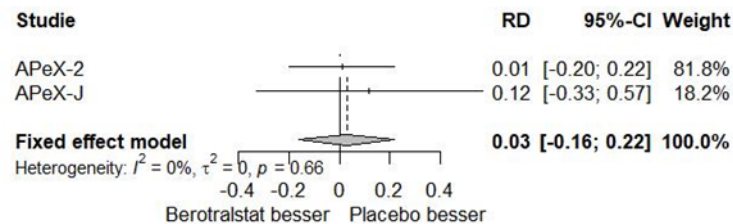
**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Grad 2)**Forest Plot Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Grad 2  
UE nach SOC) (ARR)

Abbildung 4-66: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 2 UE nach SOC, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR

**Jegliche Grad 1 UE nach PT**

Forest Plot Jegliche Grad 1 UE nach PT (ARR)

**Nasopharyngitis (Grad 1)**

Forest Plot Nasopharyngitis (Grad 1 UE nach PT) (ARR)

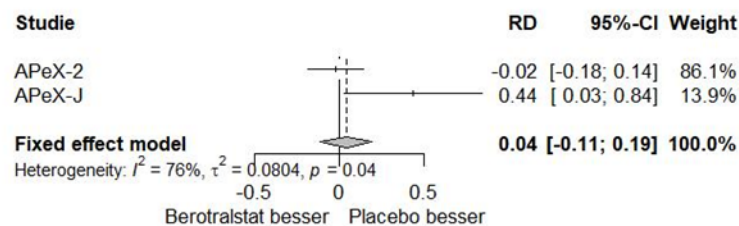
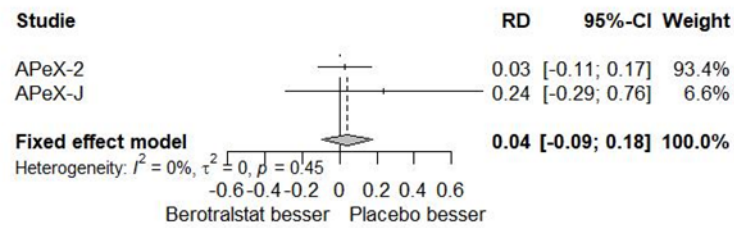


Abbildung 4-67: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 1 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR

**Jegliche Grad 2 UE nach PT**

Forest Plot Jegliche Grad 2 UE nach PT (ARR)



**Nasopharyngitis (Grad 2)**

Forest Plot Nasopharyngitis (Grad 2 UE nach PT) (ARR)

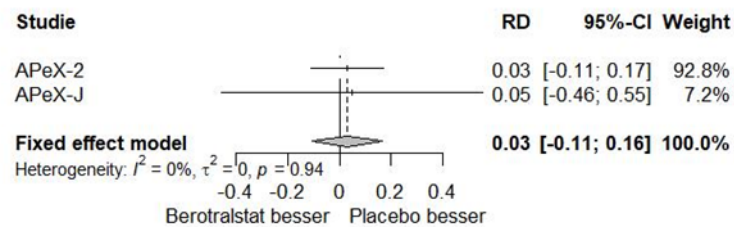


Abbildung 4-68: Meta-Analyse für den Endpunkt „Anzahl der Patienten mit Grad 2 UE nach PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR

Forest Plot Therapieabbrüche aufgrund von UE (ARR)

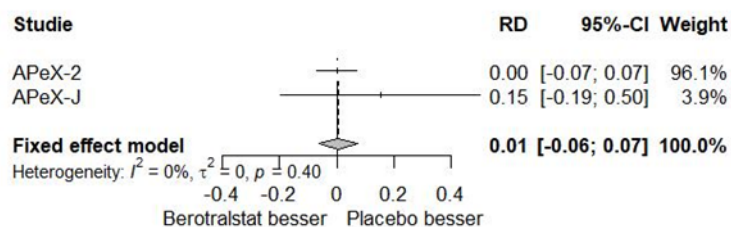


Abbildung 4-69: Meta-Analyse für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“, aus RCT APeX-2 und APeX-J, Berotralstat 150 mg vs. Placebo, Effektschätzer ARR



## G.11: Subgruppenanalysen ohne mindestens einen statistisch signifikanten Interaktions p-Wert in einer Subgruppe

Anhang 4-G-Tabelle 4-23: (Subgruppenanalysen) Rate der bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Subgroup = Region, North America		
N	27	28
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	27 (100.0%)	27 (96.4%)
Mean	1.587	2.430
SD	1.8155	1.7854
Median	0.828	1.657
Min	0.00	0.00
Max	7.46	7.46
Subgroup = Region, North America		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.20	2.21
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.54	
SE of log(Rate Ratio)	0.201	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.37, 0.80	
p-value	0.002	
Rate Reduction (%) from Placebo	45.7	
95% CI about Rate Reduction (%)	19.5, 63.4	
Subgroup = Region, Europe		
N	13	12
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	1.722	2.544
SD	1.3613	1.1321
Median	1.325	2.485
Min	0.00	0.33
Max	4.80	4.90
Subgroup = Region, Europe		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.56	2.69
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.58	
SE of log(Rate Ratio)	0.281	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.33, 1.00	
p-value	0.052	
Rate Reduction (%) from Placebo	42.1	
95% CI about Rate Reduction (%)	-0.4, 66.6	
Subgroup = Sex, Male		
N	17	13
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)
Mean	1.311	2.695
SD	1.5500	1.0253
Median	0.497	3.083
Min	0.00	0.66
Max	5.33	4.18
Subgroup = Sex, Male		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.01	2.73
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.37	
SE of log(Rate Ratio)	0.270	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.22, 0.63	
p-value	<0.001	
Rate Reduction (%) from Placebo	62.9	
95% CI about Rate Reduction (%)	37.1, 78.1	
Subgroup = Sex, Female		
N	23	27
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	23 (100.0%)	26 (96.3%)
Mean	1.867	2.350
SD	1.7405	1.8268
Median	1.325	1.822
Min	0.00	0.00
Max	7.46	7.46

Subgroup = Sex, Female		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.53	2.16
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.71	
SE of log(Rate Ratio)	0.201	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.48, 1.05	
p-value	0.089	
Rate Reduction (%) from Placebo	29.0	
95% CI about Rate Reduction (%)	-5.4, 52.1	
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month		
N	30	27
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)
Mean	1.996	2.890
SD	1.7566	1.6102
Median	1.325	2.982
Min	0.00	0.00
Max	7.46	7.46
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.53	2.48
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.62	
SE of log(Rate Ratio)	0.184	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.43, 0.89	
p-value	0.009	
Rate Reduction (%) from Placebo	38.3	
95% CI about Rate Reduction (%)	11.4, 57.0	
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month		
N	10	12
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	0.536	1.510
SD	0.5418	1.1222
Median	0.412	1.496
Min	0.00	0.17
Max	1.56	4.18
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.74	2.02
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.37	
SE of log(Rate Ratio)	0.362	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.18, 0.75	
p-value	0.006	
Rate Reduction (%) from Placebo	63.2	
95% CI about Rate Reduction (%)	25.3, 81.9	
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg		
N	16	22
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)
Mean	1.672	2.339
SD	1.3664	1.4306
Median	1.325	1.822
Min	0.00	0.17
Max	4.80	5.63
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.53	2.38
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.64	
SE of log(Rate Ratio)	0.243	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.40, 1.04	
p-value	0.070	
Rate Reduction (%) from Placebo	35.5	
95% CI about Rate Reduction (%)	-3.7, 59.9	
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg		
N	24	17
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)
Mean	1.603	2.628
SD	1.8656	1.8252
Median	0.746	2.817
Min	0.00	0.00
Max	7.46	7.46

Subgroup = Weight Category, $\geq 78.96$ kg		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.19	2.32
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.52	
SE of log(Rate Ratio)	0.227	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.33, 0.80	
p-value	0.003	
Rate Reduction (%) from Placebo	48.5	
95% CI about Rate Reduction (%)	19.7, 67.0	
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
N	18	14
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)
Mean	1.281	1.904
SD	1.2479	1.2937
Median	1.160	1.496
Min	0.00	0.00
Max	4.80	4.18
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.30	1.96
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.66	
SE of log(Rate Ratio)	0.260	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.40, 1.11	
p-value	0.116	
Rate Reduction (%) from Placebo	33.6	
95% CI about Rate Reduction (%)	-10.7, 60.1	
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
N	22	25
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)
Mean	1.917	2.779
SD	1.9226	1.6887
Median	1.160	2.651
Min	0.00	0.33
Max	7.46	7.46
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.35	2.57
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.53	
SE of log(Rate Ratio)	0.215	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.35, 0.80	
p-value	0.003	
Rate Reduction (%) from Placebo	47.2	
95% CI about Rate Reduction (%)	19.6, 65.3	
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
N	10	10
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)
Mean	0.852	2.035
SD	0.7158	1.4713
Median	0.911	1.491
Min	0.00	0.00
Max	1.82	4.18
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.97	2.01
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.48	
SE of log(Rate Ratio)	0.352	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.24, 0.96	
p-value	0.038	
Rate Reduction (%) from Placebo	51.9	
95% CI about Rate Reduction (%)	4.1, 75.8	
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
N	30	29
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)
Mean	1.890	2.614
SD	1.8137	1.6378
Median	1.160	2.485
Min	0.00	0.33
Max	7.46	7.46
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.43	2.46
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.58	
SE of log(Rate Ratio)	0.186	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.40, 0.84	
p-value	0.004	
Rate Reduction (%) from Placebo	41.7	
95% CI about Rate Reduction (%)	16.1, 59.5	

[1] Investigator-confirmed attack rate is defined as (total number of investigator-confirmed HAE attacks experienced in the period between first date/time of study drug in Part 1 and the first dose date/time in Part 2 [or the last dose date/time of dose in Part 1 + 24 hours for subjects who discontinue drug in Part 1])\*28/(date of first dose in Part 2 [or date of last dose in Part 1] - date of first dose in Part 1 + 1).

[2] Statistical analysis is based on negative binomial regression. For the Overall model, the number of investigator-confirmed attacks is included as the dependent variable, the treatment is included as a fixed effect, baseline investigator-confirmed attack rate is included as a covariate, and the logarithm of duration on treatment is included as an offset variable. For the subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level as a fixed effect and treatment \* subgroup level as an interaction effect.

Anhang 4-G-Tabelle 4-24: (Subgruppenanalysen) Anteil der Ansprecher (Patienten mit einer relativen Reduktion von adjustierten bestätigten HAE-Attacken um mindestens 50 %/70 %/90 %; ITT Population)

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	Statistical Estimate	Standard Error	95% CI	Wald p-value
Subgroup = Region, North America						
N	27	28				
Baseline Investigator-Confirmed Attack Rate [2]						
N (%)	27 (100.0%)	27 ( 96.4%)				
Mean	3.118	2.999				
SD	1.7064	1.1708				
Median	2.471	2.947				
Min	0.86	1.27				
Max	6.67	6.22				
Subgroup = Region, North America						
Adjusted Week 24 Investigator-Confirmed Attack Rate [3]						
N (%)	27 (100.0%)	27 ( 96.4%)				
Mean	1.458	2.052				
SD	1.7548	1.4545				
Median	0.663	1.500				
Min	0.00	0.00				
Max	7.29	5.63				
Relative Reduction at Week 24 [4]						
N (%)	27 (100.0%)	27 ( 96.4%)				
Mean	54.168	30.325				
SD	47.0024	43.6702				
Median	74.561	31.361				
Min	-71.43	-94.78				
Max	100.00	100.00				
Subgroup = Region, North America						
Subjects with at least 50% Relative Reduction (Responder Status)						
Yes	16 ( 59.3%)	8 ( 28.6%)				
No	11 ( 40.7%)	19 ( 67.9%)				
Relative Risk [5]			2.000	0.3368	( 1.034, 3.870)	0.040
Odds Ratio [5]			3.455	0.5754	( 1.119, 10.669)	0.031
Absolute Risk Reduction [5]			-0.296	0.1291	( -0.549, -0.043)	0.022
Subjects with at least 70% Relative Reduction						
Yes	16 ( 59.3%)	5 ( 17.9%)				
No	11 ( 40.7%)	22 ( 78.6%)				
Relative Risk [5]			3.200	0.4341	( 1.367, 7.493)	0.007
Odds Ratio [5]			6.400	0.6316	( 1.856, 22.068)	0.003
Absolute Risk Reduction [5]			-0.407	0.1205	( -0.644, -0.171)	<0.001
Subgroup = Region, North America						
Subjects with at least 90% Relative Reduction						
Yes	7 ( 25.9%)	3 ( 10.7%)				
No	20 ( 74.1%)	24 ( 85.7%)				
Relative Risk [5]			2.333	0.6341	( 0.673, 8.086)	0.181
Odds Ratio [5]			2.800	0.7536	( 0.639, 12.263)	0.172
Absolute Risk Reduction [5]			-0.148	0.1038	( -0.352, 0.055)	0.153

Subgroup = Region, Europe						
N	13	12				
Baseline Investigator-Confirmed Attack Rate [2]						
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)				
Mean	2.946	2.705				
SD	1.2399	1.0076				
Median	2.897	3.000				
Min	0.98	1.30				
Max	5.06	4.24				
Subgroup = Region, Europe						
Adjusted Week 24 Investigator-Confirmed Attack Rate [3]						
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)				
Mean	1.671	2.406				
SD	1.3596	1.1566				
Median	1.325	2.320				
Min	0.00	0.33				
Max	4.80	4.90				
Relative Reduction at Week 24 [4]						
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)				
Mean	45.093	8.050				
SD	36.4902	38.5376				
Median	53.353	13.525				
Min	-18.05	-52.66				
Max	100.00	80.67				
Subgroup = Region, Europe						
Subjects with at least 50% Relative Reduction (Responder Status)						
Yes	7 ( 53.8%)	2 ( 16.7%)				
No	6 ( 46.2%)	10 ( 83.3%)				
Relative Risk [5]			3.231	0.6947	( 0.828, 12.608)	0.093
Odds Ratio [5]			5.833	0.9537	( 0.900, 37.818)	0.064
Absolute Risk Reduction [5]			-0.372	0.1752	( -0.715, -0.028)	0.034
Subjects with at least 70% Relative Reduction						
Yes	4 ( 30.8%)	1 ( 8.3%)				
No	9 ( 69.2%)	11 ( 91.7%)				
Relative Risk [5]			3.692	1.0439	( 0.477, 28.568)	0.211
Odds Ratio [5]			4.889	1.2050	( 0.461, 51.869)	0.188
Absolute Risk Reduction [5]			-0.224	0.1508	( -0.520, 0.071)	0.137
Subgroup = Region, Europe						
Subjects with at least 90% Relative Reduction						
Yes	2 ( 15.4%)	0				
No	11 ( 84.6%)	12 (100.0%)				
Relative Risk [5]			4.643	1.5005	( 0.245, 87.913)	0.306
Odds Ratio [5]			5.435	1.6022	( 0.235, 125.590)	0.291
Absolute Risk Reduction [5]			-0.140	0.1154	( -0.366, 0.086)	0.225
Subgroup = Sex, Male						
N	17	13				
Baseline Investigator-Confirmed Attack Rate [2]						
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)				
Mean	2.670	2.859				
SD	1.4438	0.9298				
Median	2.240	3.000				
Min	0.86	1.53				
Max	5.60	4.24				
Subgroup = Sex, Male						
Adjusted Week 24 Investigator-Confirmed Attack Rate [3]						
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)				
Mean	1.253	2.497				
SD	1.5371	1.0455				
Median	0.497	2.982				
Min	0.00	0.66				
Max	5.33	3.76				
Relative Reduction at Week 24 [4]						
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)				
Mean	54.110	8.406				
SD	52.8307	43.0201				
Median	74.561	11.243				
Min	-71.43	-94.78				
Max	100.00	65.68				

Subgroup = Sex, Male						
Subjects with at least 50% Relative Reduction (Responder Status)						
Yes	10 ( 58.8%)	2 ( 15.4%)				
No	7 ( 41.2%)	11 ( 84.6%)				
Relative Risk [5]			3.824	0.6814	( 1.006, 14.536)	0.049
Odds Ratio [5]			7.857	0.9131	( 1.312, 47.044)	0.024
Absolute Risk Reduction [5]			-0.434	0.1558	( -0.740, -0.129)	0.005
Subjects with at least 70% Relative Reduction						
Yes	10 ( 58.8%)	0				
No	7 ( 41.2%)	13 (100.0%)				
Relative Risk [5]			16.333	1.4029	( 1.044, 255.425)	0.046
Odds Ratio [5]			37.800	1.5174	( 1.931, 739.852)	0.017
Absolute Risk Reduction [5]			-0.548	0.1263	( -0.795, -0.300)	<0.001
Subgroup = Sex, Male						
Subjects with at least 90% Relative Reduction						
Yes	5 ( 29.4%)	0				
No	12 ( 70.6%)	13 (100.0%)				
Relative Risk [5]			8.556	1.4335	( 0.515, 142.043)	0.134
Odds Ratio [5]			11.880	1.5284	( 0.594, 237.553)	0.105
Absolute Risk Reduction [5]			-0.270	0.1194	( -0.504, -0.036)	0.024
Subgroup = Sex, Female						
N	23	27				
Baseline Investigator-Confirmed Attack Rate [2]						
N (%)	23 (100.0%)	26 ( 96.3%)				
Mean	3.352	2.933				
SD	1.6028	1.2182				
Median	2.800	2.974				
Min	0.98	1.27				
Max	6.67	6.22				
Subgroup = Sex, Female						
Adjusted Week 24 Investigator-Confirmed Attack Rate [3]						
N (%)	23 (100.0%)	26 ( 96.3%)				
Mean	1.730	1.993				
SD	1.6870	1.4891				
Median	1.325	1.578				
Min	0.00	0.00				
Max	7.29	5.63				
Relative Reduction at Week 24 [4]						
N (%)	23 (100.0%)	26 ( 96.3%)				
Mean	49.081	31.004				
SD	36.4544	41.6693				
Median	57.396	29.882				
Min	-18.05	-52.66				
Max	100.00	100.00				
Subgroup = Sex, Female						
Subjects with at least 50% Relative Reduction (Responder Status)						
Yes	13 ( 56.5%)	8 ( 29.6%)				
No	10 ( 43.5%)	18 ( 66.7%)				
Relative Risk [5]			1.837	0.3464	( 0.932, 3.622)	0.079
Odds Ratio [5]			2.925	0.5979	( 0.906, 9.442)	0.073
Absolute Risk Reduction [5]			-0.258	0.1374	( -0.527, 0.012)	0.061
Subjects with at least 70% Relative Reduction						
Yes	10 ( 43.5%)	6 ( 22.2%)				
No	13 ( 56.5%)	20 ( 74.1%)				
Relative Risk [5]			1.884	0.4298	( 0.811, 4.375)	0.141
Odds Ratio [5]			2.564	0.6274	( 0.750, 8.769)	0.133
Absolute Risk Reduction [5]			-0.204	0.1323	( -0.463, 0.055)	0.123
Subgroup = Sex, Female						
Subjects with at least 90% Relative Reduction						
Yes	4 ( 17.4%)	3 ( 11.1%)				
No	19 ( 82.6%)	23 ( 85.2%)				
Relative Risk [5]			1.507	0.7081	( 0.376, 6.038)	0.562
Odds Ratio [5]			1.614	0.8243	( 0.321, 8.120)	0.561
Absolute Risk Reduction [5]			-0.059	0.1009	( -0.256, 0.139)	0.562

Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month						
N	30	27				
Baseline Investigator-Confirmed Attack Rate [2]						
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)				
Mean	3.635	3.458				
SD	1.3618	0.8854				
Median	3.247	3.360				
Min	2.00	2.15				
Max	6.67	6.22				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month						
Adjusted Week 24 Investigator-Confirmed Attack Rate [3]						
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)				
Mean	1.874	2.521				
SD	1.7194	1.3630				
Median	1.325	2.651				
Min	0.00	0.00				
Max	7.29	5.63				
Relative Reduction at Week 24 [4]						
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)				
Mean	49.530	25.863				
SD	40.4082	35.2983				
Median	58.333	26.627				
Min	-71.43	-50.89				
Max	100.00	100.00				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month						
Subjects with at least 50% Relative Reduction (Responder Status)						
Yes	16 ( 53.3%)	6 ( 22.2%)				
No	14 ( 46.7%)	21 ( 77.8%)				
Relative Risk [5]			2.400	0.3985	( 1.099, 5.241)	0.028
Odds Ratio [5]			4.000	0.5901	( 1.258, 12.716)	0.019
Absolute Risk Reduction [5]			-0.311	0.1212	( -0.549, -0.073)	0.010
Subjects with at least 70% Relative Reduction						
Yes	14 ( 46.7%)	3 ( 11.1%)				
No	16 ( 53.3%)	24 ( 88.9%)				
Relative Risk [5]			4.200	0.5783	( 1.352, 13.046)	0.013
Odds Ratio [5]			7.000	0.7134	( 1.729, 28.336)	0.006
Absolute Risk Reduction [5]			-0.356	0.1093	( -0.570, -0.141)	0.001
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month						
Subjects with at least 90% Relative Reduction						
Yes	5 ( 16.7%)	2 ( 7.4%)				
No	25 ( 83.3%)	25 ( 92.6%)				
Relative Risk [5]			2.250	0.7935	( 0.475, 10.656)	0.307
Odds Ratio [5]			2.500	0.8832	( 0.443, 14.116)	0.300
Absolute Risk Reduction [5]			-0.093	0.0847	( -0.259, 0.073)	0.274
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month						
N	10	12				
Baseline Investigator-Confirmed Attack Rate [2]						
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)				
Mean	1.345	1.671				
SD	0.3808	0.2343				
Median	1.273	1.672				
Min	0.86	1.27				
Max	1.93	1.93				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month						
Adjusted Week 24 Investigator-Confirmed Attack Rate [3]						
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)				
Mean	0.487	1.350				
SD	0.5232	1.0031				
Median	0.412	1.325				
Min	0.00	0.17				
Max	1.56	3.76				
Relative Reduction at Week 24 [4]						
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)				
Mean	56.282	18.091				
SD	54.2086	58.1112				
Median	74.185	23.866				
Min	-58.33	-94.78				
Max	100.00	91.42				

Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month									
Subjects with at least 50% Relative Reduction (Responder Status)									
Yes	7 ( 70.0%)	4 ( 33.3%)							
No	3 ( 30.0%)	8 ( 66.7%)							
Relative Risk [5]			2.100	0.4577	( 0.856,	5.150)			0.105
Odds Ratio [5]			4.667	0.9226	( 0.765,	28.466)			0.095
Absolute Risk Reduction [5]			-0.367	0.1988	( -0.756,	0.023)			0.065
Subjects with at least 70% Relative Reduction									
Yes	6 ( 60.0%)	3 ( 25.0%)							
No	4 ( 40.0%)	9 ( 75.0%)							
Relative Risk [5]			2.400	0.5627	( 0.797,	7.231)			0.120
Odds Ratio [5]			4.500	0.9280	( 0.730,	27.739)			0.105
Absolute Risk Reduction [5]			-0.350	0.1991	( -0.740,	0.040)			0.079
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month									
Subjects with at least 90% Relative Reduction									
Yes	4 ( 40.0%)	1 ( 8.3%)							
No	6 ( 60.0%)	11 ( 91.7%)							
Relative Risk [5]			4.800	1.0328	( 0.634,	36.338)			0.129
Odds Ratio [5]			7.333	1.2278	( 0.661,	81.365)			0.105
Absolute Risk Reduction [5]			-0.317	0.1743	( -0.658,	0.025)			0.069
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg									
N	16	22							
Baseline Investigator-Confirmed Attack Rate [2]									
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)							
Mean	2.940	2.692							
SD	1.3973	0.8394							
Median	2.755	2.776							
Min	0.98	1.30							
Max	5.06	4.24							
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg									
Adjusted Week 24 Investigator-Confirmed Attack Rate [3]									
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)							
Mean	1.610	2.207							
SD	1.3075	1.4246							
Median	1.243	1.578							
Min	0.00	0.17							
Max	4.80	5.63							
Relative Reduction at Week 24 [4]									
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)							
Mean	42.089	18.651							
SD	43.7811	46.0843							
Median	55.375	25.208							
Min	-58.33	-94.78							
Max	100.00	91.42							
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg									
Subjects with at least 50% Relative Reduction (Responder Status)									
Yes	9 ( 56.3%)	5 ( 22.7%)							
No	7 ( 43.8%)	17 ( 77.3%)							
Relative Risk [5]			2.475	0.4507	( 1.023,	5.987)			0.044
Odds Ratio [5]			4.371	0.7161	( 1.074,	17.790)			0.039
Absolute Risk Reduction [5]			-0.335	0.1529	( -0.635,	-0.036)			0.028
Subjects with at least 70% Relative Reduction									
Yes	6 ( 37.5%)	3 ( 13.6%)							
No	10 ( 62.5%)	19 ( 86.4%)							
Relative Risk [5]			2.750	0.6261	( 0.806,	9.382)			0.106
Odds Ratio [5]			3.800	0.8079	( 0.780,	18.511)			0.098
Absolute Risk Reduction [5]			-0.239	0.1414	( -0.516,	0.039)			0.092
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg									
Subjects with at least 90% Relative Reduction									
Yes	2 ( 12.5%)	1 ( 4.5%)							
No	14 ( 87.5%)	21 ( 95.5%)							
Relative Risk [5]			2.750	1.1798	( 0.272,	27.773)			0.391
Odds Ratio [5]			3.000	1.2724	( 0.248,	36.325)			0.388
Absolute Risk Reduction [5]			-0.080	0.0939	( -0.263,	0.104)			0.397



Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg						
N	24	17				
Baseline Investigator-Confirmed Attack Rate [2]						
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)				
Mean	3.144	3.189				
SD	1.6776	1.3773				
Median	2.667	3.111				
Min	0.86	1.27				
Max	6.67	6.22				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg						
Adjusted Week 24 Investigator-Confirmed Attack Rate [3]						
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)				
Mean	1.472	2.102				
SD	1.8275	1.3236				
Median	0.580	1.988				
Min	0.00	0.00				
Max	7.29	4.31				
Relative Reduction at Week 24 [4]						
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)				
Mean	57.305	29.710				
SD	43.3221	38.9479				
Median	74.973	26.627				
Min	-71.43	-41.03				
Max	100.00	100.00				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg						
Subjects with at least 50% Relative Reduction (Responder Status)						
Yes	14 ( 58.3%)	5 ( 29.4%)				
No	10 ( 41.7%)	12 ( 70.6%)				
Relative Risk [5]			1.983	0.4134	( 0.882, 4.460)	0.098
Odds Ratio [5]			3.360	0.6744	( 0.896, 12.600)	0.072
Absolute Risk Reduction [5]			-0.289	0.1495	( -0.582, 0.004)	0.053
Subjects with at least 70% Relative Reduction						
Yes	14 ( 58.3%)	3 ( 17.6%)				
No	10 ( 41.7%)	14 ( 82.4%)				
Relative Risk [5]			3.306	0.5516	( 1.121, 9.745)	0.030
Odds Ratio [5]			6.533	0.7591	( 1.476, 28.924)	0.013
Absolute Risk Reduction [5]			-0.407	0.1367	( -0.675, -0.139)	0.003
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg						
Subjects with at least 90% Relative Reduction						
Yes	7 ( 29.2%)	2 ( 11.8%)				
No	17 ( 70.8%)	15 ( 88.2%)				
Relative Risk [5]			2.479	0.7365	( 0.585, 10.500)	0.218
Odds Ratio [5]			3.088	0.8766	( 0.554, 17.212)	0.198
Absolute Risk Reduction [5]			-0.174	0.1213	( -0.412, 0.064)	0.151
Subgroup = Prior Use of Androgens, No						
N	18	14				
Baseline Investigator-Confirmed Attack Rate [2]						
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)				
Mean	2.771	2.791				
SD	1.4323	1.0154				
Median	2.255	2.666				
Min	0.98	1.58				
Max	5.60	4.87				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No						
Adjusted Week 24 Investigator-Confirmed Attack Rate [3]						
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)				
Mean	1.161	1.696				
SD	1.1995	1.1728				
Median	1.077	1.491				
Min	0.00	0.00				
Max	4.80	3.76				
Relative Reduction at Week 24 [4]						
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)				
Mean	58.137	33.854				
SD	37.4522	48.9696				
Median	73.177	44.379				
Min	-18.05	-94.78				
Max	100.00	100.00				

Subgroup = Prior Use of Androgens, No							
Subjects with at least 50% Relative Reduction (Responder Status)							
Yes	12 ( 66.7%)	6 ( 42.9%)					
No	6 ( 33.3%)	8 ( 57.1%)					
Relative Risk [5]			1.556	0.3507	( 0.782,	3.093)	0.208
Odds Ratio [5]			2.667	0.7360	( 0.630,	11.283)	0.183
Absolute Risk Reduction [5]			-0.238	0.1727	( -0.577,	0.100)	0.168
Subjects with at least 70% Relative Reduction							
Yes	10 ( 55.6%)	2 ( 14.3%)					
No	8 ( 44.4%)	12 ( 85.7%)					
Relative Risk [5]			3.889	0.6878	( 1.010,	14.971)	0.048
Odds Ratio [5]			7.500	0.8991	( 1.288,	43.687)	0.025
Absolute Risk Reduction [5]			-0.413	0.1499	( -0.706,	-0.119)	0.006
Subgroup = Prior Use of Androgens, No							
Subjects with at least 90% Relative Reduction							
Yes	5 ( 27.8%)	2 ( 14.3%)					
No	13 ( 72.2%)	12 ( 85.7%)					
Relative Risk [5]			1.944	0.7570	( 0.441,	8.573)	0.380
Odds Ratio [5]			2.308	0.9275	( 0.375,	14.212)	0.367
Absolute Risk Reduction [5]			-0.135	0.1410	( -0.411,	0.142)	0.339
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes							
N	22	25					
Baseline Investigator-Confirmed Attack Rate [2]							
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)					
Mean	3.300	2.974					
SD	1.6442	1.1870					
Median	3.156	3.111					
Min	0.86	1.27					
Max	6.67	6.22					
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes							
Adjusted Week 24 Investigator-Confirmed Attack Rate [3]							
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)					
Mean	1.827	2.421					
SD	1.8746	1.4165					
Median	1.160	2.485					
Min	0.00	0.33					
Max	7.29	5.63					
Relative Reduction at Week 24 [4]							
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)					
Mean	45.557	17.657					
SD	48.1707	39.0057					
Median	54.832	22.908					
Min	-71.43	-52.66					
Max	100.00	92.86					
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes							
Subjects with at least 50% Relative Reduction (Responder Status)							
Yes	11 ( 50.0%)	4 ( 16.0%)					
No	11 ( 50.0%)	21 ( 84.0%)					
Relative Risk [5]			3.125	0.5054	( 1.160,	8.415)	0.024
Odds Ratio [5]			5.250	0.6924	( 1.351,	20.396)	0.017
Absolute Risk Reduction [5]			-0.340	0.1294	( -0.594,	-0.086)	0.009
Subjects with at least 70% Relative Reduction							
Yes	10 ( 45.5%)	4 ( 16.0%)					
No	12 ( 54.5%)	21 ( 84.0%)					
Relative Risk [5]			2.841	0.5143	( 1.037,	7.785)	0.042
Odds Ratio [5]			4.375	0.6935	( 1.124,	17.033)	0.033
Absolute Risk Reduction [5]			-0.295	0.1290	( -0.547,	-0.042)	0.022
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes							
Subjects with at least 90% Relative Reduction							
Yes	4 ( 18.2%)	1 ( 4.0%)					
No	18 ( 81.8%)	24 ( 96.0%)					
Relative Risk [5]			4.545	1.0791	( 0.548,	37.683)	0.161
Odds Ratio [5]			5.333	1.1607	( 0.548,	51.879)	0.149
Absolute Risk Reduction [5]			-0.142	0.0911	( -0.320,	0.037)	0.120
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis							
N	10	10					
Baseline Investigator-Confirmed Attack Rate [2]							
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)					
Mean	2.240	2.919					
SD	1.2792	1.1040					
Median	2.120	2.717					
Min	0.98	1.58					
Max	4.83	4.87					

Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis						
Adjusted Week 24 Investigator-Confirmed Attack Rate [3]						
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)				
Mean	0.802	1.844				
SD	0.7304	1.3546				
Median	0.747	1.408				
Min	0.00	0.00				
Max	1.82	3.76				
Relative Reduction at Week 24 [4]						
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)				
Mean	55.129	29.824				
SD	53.5362	56.7158				
Median	73.177	44.379				
Min	-58.33	-94.78				
Max	100.00	100.00				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis						
Subjects with at least 50% Relative Reduction (Responder Status)						
Yes	7 ( 70.0%)	4 ( 40.0%)				
No	3 ( 30.0%)	6 ( 60.0%)				
Relative Risk [5]			1.750	0.4392	( 0.740, 4.139)	0.203
Odds Ratio [5]			3.500	0.9449	( 0.549, 22.304)	0.185
Absolute Risk Reduction [5]			-0.300	0.2121	( -0.716, 0.116)	0.157
Subjects with at least 70% Relative Reduction						
Yes	6 ( 60.0%)	2 ( 20.0%)				
No	4 ( 40.0%)	8 ( 80.0%)				
Relative Risk [5]			3.000	0.6831	( 0.786, 11.445)	0.108
Odds Ratio [5]			6.000	1.0206	( 0.812, 44.351)	0.079
Absolute Risk Reduction [5]			-0.400	0.2000	( -0.792, -0.008)	0.046
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis						
Subjects with at least 90% Relative Reduction						
Yes	4 ( 40.0%)	2 ( 20.0%)				
No	6 ( 60.0%)	8 ( 80.0%)				
Relative Risk [5]			2.000	0.7416	( 0.467, 8.557)	0.350
Odds Ratio [5]			2.667	1.0206	( 0.361, 19.712)	0.337
Absolute Risk Reduction [5]			-0.200	0.2000	( -0.592, 0.192)	0.317
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis						
N	30	29				
Baseline Investigator-Confirmed Attack Rate [2]						
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)				
Mean	3.336	2.905				
SD	1.5610	1.1425				
Median	3.004	3.015				
Min	0.86	1.27				
Max	6.67	6.22				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis						
Adjusted Week 24 Investigator-Confirmed Attack Rate [3]						
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)				
Mean	1.769	2.271				
SD	1.7697	1.3744				
Median	1.077	1.988				
Min	0.00	0.33				
Max	7.29	5.63				
Relative Reduction at Week 24 [4]						
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)				
Mean	49.914	21.281				
SD	40.7439	38.0555				
Median	60.355	23.077				
Min	-71.43	-52.66				
Max	100.00	92.86				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis						
Subjects with at least 50% Relative Reduction (Responder Status)						
Yes	16 ( 53.3%)	6 ( 20.7%)				
No	14 ( 46.7%)	23 ( 79.3%)				
Relative Risk [5]			2.578	0.4017	( 1.173, 5.664)	0.018
Odds Ratio [5]			4.381	0.5866	( 1.388, 13.831)	0.012
Absolute Risk Reduction [5]			-0.326	0.1181	( -0.558, -0.095)	0.006
Subjects with at least 70% Relative Reduction						
Yes	14 ( 46.7%)	4 ( 13.8%)				
No	16 ( 53.3%)	25 ( 86.2%)				
Relative Risk [5]			3.383	0.5036	( 1.261, 9.078)	0.016
Odds Ratio [5]			5.469	0.6511	( 1.526, 19.593)	0.009
Absolute Risk Reduction [5]			-0.329	0.1113	( -0.547, -0.111)	0.003

Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis						
Subjects with at least 90% Relative Reduction						
Yes	5 ( 16.7%)	1 ( 3.4%)				
No	25 ( 83.3%)	28 ( 96.6%)				
Relative Risk [5]			4.833	1.0640	( 0.601, 38.901)	0.139
Odds Ratio [5]			5.600	1.1295	( 0.612, 51.239)	0.127
Absolute Risk Reduction [5]			-0.132	0.0760	( -0.281, 0.017)	0.082

[1] The statistical analysis is based on a logistic regression with responder status as the outcome variable and treatment, subgroup level, and treatment \* subgroup level included as independent variables.  
 [2] Baseline investigator-confirmed attack rate is defined as the total number of investigator-confirmed HAE attacks experienced in the period between screening and first dose of study drug adjusted for the length of a month (defined as 28 days) and the number of days during that period (ie, Date of first dose - date of screening visit + 1).  
 [3] The adjusted investigator-confirmed attack rate is defined as (total number of investigator-confirmed HAE attacks experienced in the period between first date/time of study drug in Part 1 and the first dose date/time in Part 2 (or the last dose date/time in Part 1 + 24 hours for subjects who discontinue drug in Part 1)\*28/(date of first dose in Part 2 [or last dose date in Part 1] - date of first dose in Part 1 + 1). This attack rate has been adjusted to include only the investigator-confirmed attacks that would have been included in the baseline period.  
 [4] Relative reduction is defined as (baseline investigator-confirmed attack rate - adjusted Week 24 investigator-confirmed attack rate)\*100/baseline investigator-confirmed attack rate.  
 [5] Statistics for relative risk (RR), odds ratio (OR), and absolute risk reduction (ARR) are calculated using the frequency tables. Standard errors for RR and OR are for the log of the estimate. Standard error for ARR is for the estimate itself.

Anhang 4-G-Tabelle 4-25: (Subgruppenanalyse) Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Subgroup = Region, North America		
N	27	28
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	27 (100.0%)	27 ( 96.4%)
Mean	0.733	1.225
SD	0.8214	1.2402
Median	0.333	0.828
Min	0.00	0.00
Max	3.15	4.47
Subgroup = Region, North America		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.58	1.12
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.52	
SE of log(Rate Ratio)	0.260	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.31, 0.86	
p-value	0.011	
Rate Reduction (%) from Placebo	48.4	
95% CI about Rate Reduction (%)	14.1, 69.0	
Subgroup = Region, Europe		
N	13	12
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	1.007	1.267
SD	0.6883	1.1477
Median	1.160	0.911
Min	0.00	0.00
Max	2.49	3.50
Subgroup = Region, Europe		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.95	1.25
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.76	
SE of log(Rate Ratio)	0.353	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.38, 1.53	
p-value	0.446	
Rate Reduction (%) from Placebo	23.6	
95% CI about Rate Reduction (%)	-52.6, 61.7	

Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month		
N	30	27
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)
Mean	0.979	1.403
SD	0.7983	1.2551
Median	0.994	0.994
Min	0.00	0.00
Max	3.15	4.47
Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.82	1.21
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.68	
SE of log(Rate Ratio)	0.236	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.43, 1.08	
p-value	0.103	
Rate Reduction (%) from Placebo	32.0	
95% CI about Rate Reduction (%)	-8.1, 57.2	
Subgroup = Baseline Attack Rate, $< 2$ attacks/month		
N	10	12
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	0.354	0.867
SD	0.5251	1.0063
Median	0.164	0.581
Min	0.00	0.00
Max	1.56	3.76
Subgroup = Baseline Attack Rate, $< 2$ attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.37	1.02
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.37	
SE of log(Rate Ratio)	0.472	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.15, 0.93	
p-value	0.034	
Rate Reduction (%) from Placebo	63.2	
95% CI about Rate Reduction (%)	7.3, 85.4	
Subgroup = Weight Category, $\geq 78.96$ kg		
N	24	17
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)
Mean	0.746	1.226
SD	0.8640	1.2727
Median	0.332	0.663
Min	0.00	0.00
Max	3.15	4.47
Subgroup = Weight Category, $\geq 78.96$ kg		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.60	1.10
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.55	
SE of log(Rate Ratio)	0.289	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.31, 0.97	
p-value	0.038	
Rate Reduction (%) from Placebo	45.0	
95% CI about Rate Reduction (%)	3.2, 68.8	
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
N	18	14
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)
Mean	0.765	1.000
SD	0.7442	1.0261
Median	0.498	0.663
Min	0.00	0.00
Max	2.33	3.76
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.78	1.07
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.73	
SE of log(Rate Ratio)	0.333	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.38, 1.40	
p-value	0.344	
Rate Reduction (%) from Placebo	27.0	
95% CI about Rate Reduction (%)	-40.2, 62.0	

Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
N	22	25
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)
Mean	0.869	1.371
SD	0.8270	1.2841
Median	0.663	0.994
Min	0.00	0.00
Max	3.15	4.47
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.65	1.21
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.54	
SE of log(Rate Ratio)	0.277	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.31, 0.93	
p-value	0.026	
Rate Reduction (%) from Placebo	46.0	
95% CI about Rate Reduction (%)	7.0, 68.7	
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
N	10	10
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)
Mean	0.636	1.002
SD	0.6242	1.2006
Median	0.664	0.580
Min	0.00	0.00
Max	1.56	3.76
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.67	1.03
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.65	
SE of log(Rate Ratio)	0.447	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.27, 1.56	
p-value	0.331	
Rate Reduction (%) from Placebo	35.2	
95% CI about Rate Reduction (%)	-55.5, 73.0	
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
N	30	29
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)
Mean	0.885	1.320
SD	0.8287	1.2067
Median	0.663	0.994
Min	0.00	0.00
Max	3.15	4.47
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.72	1.20
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.60	
SE of log(Rate Ratio)	0.241	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.38, 0.97	
p-value	0.036	
Rate Reduction (%) from Placebo	39.7	
95% CI about Rate Reduction (%)	3.2, 62.4	
Note: Attacks which are recorded in the eDiary as either 'Moderate' or 'Severe' are included.		
[1] Investigator-confirmed attack rate is defined as (total number of investigator-confirmed HAE attacks experienced in the period between first date/time of study drug in Part 1 and the first dose date/time in Part 2 [or the last dose date/time of dose in Part 1 + 24 hours for subjects who discontinue drug in Part 1])*28/(date of first dose in Part 2 [or date of last dose in Part 1] - date of first dose in Part 1 + 1).		
[2] Statistical analysis is based on negative binomial regression. For the Overall model, the number of investigator-confirmed attacks is included as the dependent variable, the treatment is included as a fixed effect, baseline investigator-confirmed attack rate is included as a covariate, and the logarithm of duration on treatment is included as an offset variable. For the subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level as a fixed effect and treatment * subgroup level as an interaction effect.		

## Anhang 4-G-Tabelle 4-26: (Subgruppenanalyse) Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (abdominale Attacken; ITT Population)

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Subgroup = Region, North America		
N	27	28
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	27 (100.0%)	27 (96.4%)
Mean	0.116	0.330
SD	0.2094	0.6683
Median	0.000	0.000
Min	0.00	0.00
Max	0.66	2.93
Subgroup = Region, North America		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.11	0.29
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.37	
SE of log(Rate Ratio)	0.554	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.12, 1.09	
p-value	0.072	
Rate Reduction (%) from Placebo	63.1	
95% CI about Rate Reduction (%)	-9.4, 87.6	
Subgroup = Region, Europe		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.30	0.61
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.49	
SE of log(Rate Ratio)	0.722	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.12, 2.00	
p-value	0.318	
Rate Reduction (%) from Placebo	51.4	
95% CI about Rate Reduction (%)	-100.3, 88.2	
Subgroup = Region, Europe		
N	13	12
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	0.331	0.541
SD	0.5016	0.7159
Median	0.166	0.166
Min	0.00	0.00
Max	1.49	1.82
Subgroup = Sex, Male		
N	17	13
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)
Mean	0.136	0.714
SD	0.3761	0.8938
Median	0.000	0.167
Min	0.00	0.00
Max	1.49	2.93
Subgroup = Sex, Male		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.14	0.71
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.20	
SE of log(Rate Ratio)	0.708	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.05, 0.80	
p-value	0.022	
Rate Reduction (%) from Placebo	80.1	
95% CI about Rate Reduction (%)	20.4, 95.0	
Subgroup = Sex, Female		
N	23	27
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	23 (100.0%)	26 (96.3%)
Mean	0.223	0.236
SD	0.3182	0.4919
Median	0.000	0.000
Min	0.00	0.00
Max	1.33	1.82

Subgroup = Sex, Female		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.20	0.24
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.83	
SE of log(Rate Ratio)	0.556	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.28, 2.46	
p-value	0.735	
Rate Reduction (%) from Placebo	17.2	
95% CI about Rate Reduction (%)	-146.4, 72.1	
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month		
N	30	27
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)
Mean	0.226	0.364
SD	0.3804	0.5567
Median	0.000	0.000
Min	0.00	0.00
Max	1.49	1.82
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.18	0.30
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.60	
SE of log(Rate Ratio)	0.510	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.22, 1.62	
p-value	0.311	
Rate Reduction (%) from Placebo	40.4	
95% CI about Rate Reduction (%)	-62.0, 78.1	
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month		
N	10	12
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	0.066	0.465
SD	0.1397	0.9283
Median	0.000	0.083
Min	0.00	0.00
Max	0.33	2.93
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.13	0.66
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.20	
SE of log(Rate Ratio)	0.948	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.03, 1.30	
p-value	0.092	
Rate Reduction (%) from Placebo	79.8	
95% CI about Rate Reduction (%)	-29.6, 96.8	
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg		
N	16	22
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)
Mean	0.228	0.398
SD	0.3414	0.7516
Median	0.083	0.000
Min	0.00	0.00
Max	1.33	2.93
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.22	0.45
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.49	
SE of log(Rate Ratio)	0.671	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.13, 1.83	
p-value	0.289	
Rate Reduction (%) from Placebo	50.9	
95% CI about Rate Reduction (%)	-82.8, 86.8	
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg		
N	24	17
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)
Mean	0.159	0.392
SD	0.3471	0.5998
Median	0.000	0.000
Min	0.00	0.00
Max	1.49	1.82



Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.14	0.33
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.43	
SE of log(Rate Ratio)	0.621	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.13, 1.47	
p-value	0.179	
Rate Reduction (%) from Placebo	56.6	
95% CI about Rate Reduction (%)	-46.6, 87.1	
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
N	18	14
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)
Mean	0.184	0.519
SD	0.3498	0.8131
Median	0.000	0.166
Min	0.00	0.00
Max	1.33	2.93
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.17	0.52
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.33	
SE of log(Rate Ratio)	0.708	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.08, 1.34	
p-value	0.122	
Rate Reduction (%) from Placebo	66.5	
95% CI about Rate Reduction (%)	-34.0, 91.6	
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
N	22	25
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)
Mean	0.188	0.326
SD	0.3440	0.6018
Median	0.000	0.000
Min	0.00	0.00
Max	1.49	1.82
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.18	0.33
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.53	
SE of log(Rate Ratio)	0.585	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.17, 1.68	
p-value	0.284	
Rate Reduction (%) from Placebo	46.6	
95% CI about Rate Reduction (%)	-68.1, 83.0	
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
N	10	10
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)
Mean	0.149	0.644
SD	0.4166	0.9283
Median	0.000	0.249
Min	0.00	0.00
Max	1.33	2.93
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.15	0.65
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.24	
SE of log(Rate Ratio)	0.912	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.04, 1.41	
p-value	0.113	
Rate Reduction (%) from Placebo	76.4	
95% CI about Rate Reduction (%)	-40.7, 96.1	
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
N	30	29
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)
Mean	0.199	0.310
SD	0.3208	0.5680
Median	0.000	0.000
Min	0.00	0.00
Max	1.49	1.82

Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.18	0.31
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.58	
SE of log(Rate Ratio)	0.512	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.21, 1.57	
p-value	0.283	
Rate Reduction (%) from Placebo	42.3	
95% CI about Rate Reduction (%)	-57.4, 78.8	

Note: Attack location is derived based on the specific symptoms reported in the eDiary for an investigator-confirmed attack. Abdominal-only symptoms include: nausea, vomiting, abdominal discomfort, cramps (colicky pain), and diarrhea.

[1] Investigator-confirmed attack rate is defined as (total number of investigator-confirmed HAE attacks experienced in the period between first date/time of study drug in Part 1 and the first dose date/time in Part 2 [or the last dose date/time of dose in Part 1 + 24 hours for subjects who discontinue drug in Part 1])\*28/(date of first dose in Part 2 [or date of last dose in Part 1] - date of first dose in Part 1 + 1).

[2] Statistical analysis is based on negative binomial regression. For the Overall model, the number of investigator-confirmed attacks is included as the dependent variable, the treatment is included as a fixed effect, baseline investigator-confirmed attack rate is included as a covariate, and the logarithm of duration on treatment is included as an offset variable. For the subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level as a fixed effect and treatment \* subgroup level as an interaction effect.

Anhang 4-G-Tabelle 4-27: (Subgruppenanalyse) Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (periphere Attacken; ITT Population)

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Subgroup = Region, North America		
N	27	28
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	27 (100.0%)	27 (96.4%)
Mean	0.731	1.209
SD	1.0357	1.1627
Median	0.329	0.994
Min	0.00	0.00
Max	4.00	4.80
Subgroup = Region, North America		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.50	1.04
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.48	
SE of log(Rate Ratio)	0.250	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.29, 0.78	
p-value	0.003	
Rate Reduction (%) from Placebo	52.2	
95% CI about Rate Reduction (%)	21.9, 70.7	
Subgroup = Region, Europe		
N	13	12
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	0.548	1.561
SD	0.5634	1.1072
Median	0.331	1.662
Min	0.00	0.17
Max	1.82	4.20
Subgroup = Region, Europe		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.54	1.64
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.33	
SE of log(Rate Ratio)	0.349	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.17, 0.65	
p-value	0.001	
Rate Reduction (%) from Placebo	67.2	
95% CI about Rate Reduction (%)	34.9, 83.4	
Subgroup = Sex, Male		
N	17	13
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)
Mean	0.693	1.193
SD	1.1163	0.7315
Median	0.166	1.325
Min	0.00	0.17
Max	4.00	2.38

Subgroup = Sex, Male		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.50	1.28
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.39	
SE of log(Rate Ratio)	0.341	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.20, 0.76	
p-value	0.006	
Rate Reduction (%) from Placebo	61.0	
95% CI about Rate Reduction (%)	23.9, 80.0	
Subgroup = Sex, Female		
N	23	27
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	23 (100.0%)	26 ( 96.3%)
Mean	0.656	1.380
SD	0.7398	1.3105
Median	0.333	0.994
Min	0.00	0.00
Max	3.15	4.80
Subgroup = Sex, Female		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.53	1.19
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.44	
SE of log(Rate Ratio)	0.260	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.27, 0.74	
p-value	0.002	
Rate Reduction (%) from Placebo	55.7	
95% CI about Rate Reduction (%)	26.4, 73.4	
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month		
N	30	27
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)
Mean	0.818	1.617
SD	0.9879	1.2024
Median	0.415	1.491
Min	0.00	0.00
Max	4.00	4.80
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.55	1.33
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.41	
SE of log(Rate Ratio)	0.236	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.26, 0.65	
p-value	<0.001	
Rate Reduction (%) from Placebo	58.7	
95% CI about Rate Reduction (%)	34.5, 74.0	
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month		
N	10	12
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	0.232	0.643
SD	0.3509	0.6174
Median	0.166	0.457
Min	0.00	0.17
Max	1.16	1.99
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.45	0.96
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.47	
SE of log(Rate Ratio)	0.450	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.19, 1.13	
p-value	0.091	
Rate Reduction (%) from Placebo	53.3	
95% CI about Rate Reduction (%)	-12.9, 80.7	
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg		
N	16	22
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)
Mean	0.445	1.391
SD	0.4995	1.2813
Median	0.249	0.994
Min	0.00	0.17
Max	1.81	4.80

Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.43	1.33
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.33	
SE of log(Rate Ratio)	0.312	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.18, 0.60	
p-value	<0.001	
Rate Reduction (%) from Placebo	67.4	
95% CI about Rate Reduction (%)	39.9, 82.3	
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg		
N	24	17
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)
Mean	0.823	1.223
SD	1.0811	0.9654
Median	0.330	1.491
Min	0.00	0.00
Max	4.00	3.15
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.57	1.09
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.52	
SE of log(Rate Ratio)	0.280	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.30, 0.90	
p-value	0.020	
Rate Reduction (%) from Placebo	47.9	
95% CI about Rate Reduction (%)	9.9, 69.9	
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
N	18	14
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)
Mean	0.442	0.993
SD	0.4527	0.7652
Median	0.331	0.911
Min	0.00	0.00
Max	1.67	2.38
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.48	1.01
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.47	
SE of log(Rate Ratio)	0.327	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.25, 0.90	
p-value	0.023	
Rate Reduction (%) from Placebo	52.6	
95% CI about Rate Reduction (%)	9.9, 75.0	
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
N	22	25
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)
Mean	0.859	1.499
SD	1.1294	1.2870
Median	0.166	1.325
Min	0.00	0.17
Max	4.00	4.80
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.55	1.34
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.41	
SE of log(Rate Ratio)	0.270	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.24, 0.70	
p-value	<0.001	
Rate Reduction (%) from Placebo	58.9	
95% CI about Rate Reduction (%)	30.3, 75.8	
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
N	10	10
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)
Mean	0.282	1.108
SD	0.4210	0.8295
Median	0.000	0.994
Min	0.00	0.00
Max	1.16	2.38

Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.39	1.08
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.36	
SE of log(Rate Ratio)	0.450	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.15, 0.87	
p-value	0.023	
Rate Reduction (%) from Placebo	63.9	
95% CI about Rate Reduction (%)	12.9, 85.1	
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
N	30	29
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)
Mean	0.801	1.390
SD	0.9891	1.2375
Median	0.331	1.160
Min	0.00	0.17
Max	4.00	4.80
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.55	1.27
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.44	
SE of log(Rate Ratio)	0.236	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.27, 0.69	
p-value	<0.001	
Rate Reduction (%) from Placebo	56.4	
95% CI about Rate Reduction (%)	30.7, 72.5	
<p>Note: Attack location is derived based on the specific symptoms reported in the eDiary for an investigator-confirmed attack. Peripheral-only symptoms include visible swelling of the face/head, neck (outer swelling), legs, buttocks/genitals, eyes, arms, feet, stomach (outside), mouth/tongue/lips, hands, chest/back, joints; internal swelling or symptoms of internal swelling in the airways: lump in throat/tightness, change in voice, difficulty swallowing, difficulty breathing, headache, fatigue, pink rings (erythema marginatum).</p> <p>[1] Investigator-confirmed attack rate is defined as (total number of investigator-confirmed HAE attacks experienced in the period between first date/time of study drug in Part 1 and the first dose date/time in Part 2 [or the last dose date/time of dose in Part 1 + 24 hours for subjects who discontinue drug in Part 1])*28/(date of first dose in Part 2 [or date of last dose in Part 1] - date of first dose in Part 1 + 1).</p> <p>[2] Statistical analysis is based on negative binomial regression. For the Overall model, the number of investigator-confirmed attacks is included as the dependent variable, the treatment is included as a fixed effect, baseline investigator-confirmed attack rate is included as a covariate, and the logarithm of duration on treatment is included as an offset variable. For the subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level as a fixed effect and treatment * subgroup level as an interaction effect.</p>		

Anhang 4-G-Tabelle 4-28: (Subgruppenanalyse) Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (gemischte Attacken; ITT Population)

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Subgroup = Region, North America		
N	27	28
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	27 (100.0%)	27 (96.4%)
Mean	0.739	0.884
SD	0.9214	1.0727
Median	0.497	0.497
Min	0.00	0.00
Max	3.81	4.47
Subgroup = Region, North America		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.58	0.86
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.68	
SE of log(Rate Ratio)	0.301	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.37, 1.22	
p-value	0.193	
Rate Reduction (%) from Placebo	32.4	
95% CI about Rate Reduction (%)	-21.9, 62.5	
Subgroup = Region, Europe		
N	13	12
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	0.842	0.442
SD	1.1305	0.4019
Median	0.331	0.332
Min	0.00	0.00
Max	3.64	1.28

Subgroup = Region, Europe		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.71	0.42
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	1.71	
SE of log(Rate Ratio)	0.448	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.71, 4.10	
p-value	0.233	
Rate Reduction (%) from Placebo	-70.5	
95% CI about Rate Reduction (%)	-309.9, 29.1	
Subgroup = Sex, Male		
N	17	13
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)
Mean	0.482	0.775
SD	0.5962	0.5957
Median	0.166	0.497
Min	0.00	0.00
Max	1.56	1.82
Subgroup = Sex, Male		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.37	0.75
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.50	
SE of log(Rate Ratio)	0.422	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.22, 1.13	
p-value	0.097	
Rate Reduction (%) from Placebo	50.4	
95% CI about Rate Reduction (%)	-13.4, 78.3	
Subgroup = Sex, Female		
N	23	27
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	23 (100.0%)	26 (96.3%)
Mean	0.988	0.734
SD	1.1543	1.0779
Median	0.497	0.331
Min	0.00	0.00
Max	3.81	4.47
Subgroup = Sex, Female		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.80	0.71
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	1.12	
SE of log(Rate Ratio)	0.305	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.62, 2.03	
p-value	0.710	
Rate Reduction (%) from Placebo	-12.0	
95% CI about Rate Reduction (%)	-103.5, 38.4	
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month		
N	30	27
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)
Mean	0.951	0.902
SD	1.0447	1.0712
Median	0.497	0.497
Min	0.00	0.00
Max	3.81	4.47
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.78	0.82
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.96	
SE of log(Rate Ratio)	0.273	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.56, 1.64	
p-value	0.876	
Rate Reduction (%) from Placebo	4.2	
95% CI about Rate Reduction (%)	-63.8, 43.9	

Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month		
N	10	12
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	0.238	0.402
SD	0.4766	0.3575
Median	0.082	0.332
Min	0.00	0.00
Max	1.56	0.99
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.19	0.52
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.36	
SE of log(Rate Ratio)	0.620	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.11, 1.22	
p-value	0.101	
Rate Reduction (%) from Placebo	63.9	
95% CI about Rate Reduction (%)	-21.9, 89.3	
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
N	18	14
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)
Mean	0.655	0.380
SD	1.0163	0.3156
Median	0.166	0.414
Min	0.00	0.00
Max	3.64	0.99
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.65	0.43
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	1.51	
SE of log(Rate Ratio)	0.410	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.68, 3.37	
p-value	0.313	
Rate Reduction (%) from Placebo	-51.2	
95% CI about Rate Reduction (%)	-237.4, 32.3	
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
N	22	25
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)
Mean	0.869	0.954
SD	0.9634	1.1004
Median	0.497	0.663
Min	0.00	0.00
Max	3.81	4.47
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.62	0.88
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.70	
SE of log(Rate Ratio)	0.318	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.38, 1.31	
p-value	0.268	
Rate Reduction (%) from Placebo	29.7	
95% CI about Rate Reduction (%)	-31.2, 62.3	
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
N	10	10
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)
Mean	0.421	0.266
SD	0.5940	0.2745
Median	0.166	0.166
Min	0.00	0.00
Max	1.56	0.84
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.43	0.27
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	1.60	
SE of log(Rate Ratio)	0.574	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.52, 4.91	
p-value	0.415	
Rate Reduction (%) from Placebo	-59.6	
95% CI about Rate Reduction (%)	-391.3, 48.2	

Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
N	30	29
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)
Mean	0.890	0.914
SD	1.0615	1.0267
Median	0.497	0.663
Min	0.00	0.00
Max	3.81	4.47
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.69	0.87
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.79	
SE of log(Rate Ratio)	0.268	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.47, 1.34	
p-value	0.378	
Rate Reduction (%) from Placebo	21.1	
95% CI about Rate Reduction (%)	-33.6, 53.4	
<p>Note: Attack location is derived based on the specific symptoms reported in the eDiary for an investigator-confirmed attack. The mixed location is utilized when an attack has at least 1 symptom from the abdominal-only and peripheral-only symptom lists. Diarrhea, erythema marginatum, headache, and/or fatigue cannot be selected alone or in combination without another symptom(s) of swelling or internal swelling to be considered an investigator-confirmed attack.</p> <p>[1] Investigator-confirmed attack rate is defined as (total number of investigator-confirmed HAE attacks experienced in the period between first date/time of study drug in Part 1 and the first dose date/time in Part 2 [or the last dose date/time of dose in Part 1 + 24 hours for subjects who discontinue drug in Part 1])*28/(date of first dose in Part 2 [or date of last dose in Part 1] - date of first dose in Part 1 + 1).</p> <p>[2] Statistical analysis is based on negative binomial regression. For the Overall model, the number of investigator-confirmed attacks is included as the dependent variable, the treatment is included as a fixed effect, baseline investigator-confirmed attack rate is included as a covariate, and the logarithm of duration on treatment is included as an offset variable. For the subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level as a fixed effect and treatment * subgroup level as an interaction effect.</p>		

Anhang 4-G-Tabelle 4-29: (Subgruppenanalyse) Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage (laryngeale Attacken; ITT Population)

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Subgroup = Region, North America		
N	27	28
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	27 (100.0%)	27 (96.4%)
Mean	0.086	0.172
SD	0.1742	0.2813
Median	0.000	0.000
Min	0.00	0.00
Max	0.66	0.99
Subgroup = Region, North America		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.07	0.17
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.41	
SE of log(Rate Ratio)	0.561	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.14, 1.22	
p-value	0.107	
Rate Reduction (%) from Placebo	59.5	
95% CI about Rate Reduction (%)	-21.6, 86.5	
Subgroup = Region, Europe		
N	13	12
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	0.077	0.196
SD	0.1603	0.3351
Median	0.000	0.000
Min	0.00	0.00
Max	0.50	0.99
Subgroup = Region, Europe		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.07	0.18
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.37	
SE of log(Rate Ratio)	0.799	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.08, 1.76	
p-value	0.212	
Rate Reduction (%) from Placebo	63.1	
95% CI about Rate Reduction (%)	-76.4, 92.3	



Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month		
N	30	27
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)
Mean	0.111	0.259
SD	0.1863	0.3246
Median	0.000	0.166
Min	0.00	0.00
Max	0.66	0.99
Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	NE	NE
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	NE	
SE of log(Rate Ratio)	NE	
95% CI about Attack Rate Ratio	NE, NE	
p-value	NE	
Rate Reduction (%) from Placebo	NE	
95% CI about Rate Reduction (%)	NE, NE	
Subgroup = Baseline Attack Rate, $< 2$ attacks/month		
N	10	12
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	0.000	0.000
SD	0.0000	0.0000
Median	0.000	0.000
Min	0.00	0.00
Max	0.00	0.00
Subgroup = Baseline Attack Rate, $< 2$ attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	NE	NE
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	NE	
SE of log(Rate Ratio)	NE	
95% CI about Attack Rate Ratio	NE, NE	
p-value	NE	
Rate Reduction (%) from Placebo	NE	
95% CI about Rate Reduction (%)	NE, NE	
Subgroup = Weight Category, $< 78.96$ kg		
N	16	22
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)
Mean	0.073	0.182
SD	0.1349	0.3135
Median	0.000	0.000
Min	0.00	0.00
Max	0.33	0.99
Subgroup = Weight Category, $< 78.96$ kg		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.06	0.19
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.33	
SE of log(Rate Ratio)	0.699	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.08, 1.29	
p-value	0.111	
Rate Reduction (%) from Placebo	67.2	
95% CI about Rate Reduction (%)	-29.2, 91.7	
Subgroup = Weight Category, $\geq 78.96$ kg		
N	24	17
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)
Mean	0.090	0.175
SD	0.1891	0.2777
Median	0.000	0.000
Min	0.00	0.00
Max	0.66	0.99
Subgroup = Weight Category, $\geq 78.96$ kg		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.07	0.16
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.46	
SE of log(Rate Ratio)	0.619	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.14, 1.54	
p-value	0.208	
Rate Reduction (%) from Placebo	54.1	
95% CI about Rate Reduction (%)	-54.2, 86.4	

Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
N	18	14
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)
Mean	0.083	0.237
SD	0.1821	0.3938
Median	0.000	0.000
Min	0.00	0.00
Max	0.66	0.99
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.06	0.26
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.24	
SE of log(Rate Ratio)	0.700	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.06, 0.95	
p-value	0.042	
Rate Reduction (%) from Placebo	75.9	
95% CI about Rate Reduction (%)	5.0, 93.9	
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
N	22	25
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)
Mean	0.083	0.147
SD	0.1595	0.2246
Median	0.000	0.000
Min	0.00	0.00
Max	0.50	0.70
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.07	0.12
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.57	
SE of log(Rate Ratio)	0.593	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.18, 1.82	
p-value	0.343	
Rate Reduction (%) from Placebo	43.1	
95% CI about Rate Reduction (%)	-82.2, 82.2	
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
N	10	10
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)
Mean	0.000	0.232
SD	0.0000	0.3762
Median	0.000	0.000
Min	0.00	0.00
Max	0.00	0.99
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.00	0.27
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.00	
SE of log(Rate Ratio)	0.490	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.00, 0.00	
p-value	<0.001	
Rate Reduction (%) from Placebo	100.0	
95% CI about Rate Reduction (%)	100.0, 100.0	
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
N	30	29
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)
Mean	0.111	0.161
SD	0.1863	0.2664
Median	0.000	0.000
Min	0.00	0.00
Max	0.66	0.99
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.09	0.14
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.61	
SE of log(Rate Ratio)	0.490	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.23, 1.58	
p-value	0.307	
Rate Reduction (%) from Placebo	39.4	
95% CI about Rate Reduction (%)	-58.3, 76.8	

Note: Laryngeal Attacks are attacks which have visible swelling in the mouth/tongue/lips or any of the following internal swelling symptoms: lump in throat (tightness), difficulty swallowing, change in voice, or difficulty breathing.

[1] Investigator-confirmed attack rate is defined as (total number of investigator-confirmed HAE attacks experienced in the period between first date/time of study drug in Part 1 and the first dose date/time in Part 2 [or the last dose date/time of dose in Part 1 + 24 hours for subjects who discontinued drug in Part 1])\*28/(date of first dose in Part 2 [or date of last dose in Part 1] - date first dose in Part 1 + 1).

[2] Statistical analysis is based on negative binomial regression. For the Overall model, the number of investigator-confirmed attacks is included as the dependent variable, the treatment is included as a fixed effect, baseline investigator-confirmed attack rate is included as a covariate, and the logarithm of duration on treatment is included as an offset variable. For the subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level as a fixed effect and treatment \* subgroup level as an interaction effect.

Anhang 4-G-Tabelle 4-30: (Subgruppenanalyse) Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (ITT Population)

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Subgroup = Region, North America		
N	27	28
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	27 (100.0%)	27 (96.4%)
Mean	1.347	2.236
SD	1.8341	1.8425
Median	0.828	1.657
Min	0.00	0.00
Max	7.46	7.46
Subgroup = Region, North America		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.89	2.00
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.44	
SE of log(Rate Ratio)	0.252	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.27, 0.73	
p-value	0.001	
Rate Reduction (%) from Placebo	55.7	
95% CI about Rate Reduction (%)	27.4, 73.0	
Subgroup = Region, Europe		
N	13	12
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	1.633	2.143
SD	1.4033	1.4434
Median	1.325	2.320
Min	0.00	0.00
Max	4.80	4.90
Subgroup = Region, Europe		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.37	2.17
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.63	
SE of log(Rate Ratio)	0.347	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.32, 1.25	
p-value	0.186	
Rate Reduction (%) from Placebo	36.8	
95% CI about Rate Reduction (%)	-24.7, 68.0	
Subgroup = Sex, Male		
N	17	13
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)
Mean	1.155	2.356
SD	1.5457	1.2521
Median	0.491	2.982
Min	0.00	0.33
Max	5.33	3.76
Subgroup = Sex, Male		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.83	2.34
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.36	
SE of log(Rate Ratio)	0.341	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.18, 0.69	
p-value	0.002	
Rate Reduction (%) from Placebo	64.4	
95% CI about Rate Reduction (%)	30.6, 81.7	

Subgroup = Sex, Female		
N	23	27
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	23 (100.0%)	26 ( 96.3%)
Mean	1.650	2.133
SD	1.7988	1.9184
Median	1.167	1.495
Min	0.00	0.00
Max	7.46	7.46
Subgroup = Sex, Female		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.21	1.91
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.63	
SE of log(Rate Ratio)	0.254	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.39, 1.04	
p-value	0.074	
Rate Reduction (%) from Placebo	36.5	
95% CI about Rate Reduction (%)	-4.5, 61.4	
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month		
N	30	27
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)
Mean	1.791	2.638
SD	1.8079	1.7824
Median	1.325	2.982
Min	0.00	0.00
Max	7.46	7.46
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.23	2.11
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.58	
SE of log(Rate Ratio)	0.231	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.37, 0.92	
p-value	0.020	
Rate Reduction (%) from Placebo	41.5	
95% CI about Rate Reduction (%)	8.1, 62.8	
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month		
N	10	12
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	0.387	1.239
SD	0.4983	1.0618
Median	0.249	1.160
Min	0.00	0.00
Max	1.56	3.76
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.55	1.90
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.29	
SE of log(Rate Ratio)	0.459	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.12, 0.71	
p-value	0.007	
Rate Reduction (%) from Placebo	71.1	
95% CI about Rate Reduction (%)	28.8, 88.2	
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg		
N	16	22
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)
Mean	1.547	2.117
SD	1.4277	1.5465
Median	1.160	1.657
Min	0.00	0.00
Max	4.80	5.63
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.30	2.15
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.61	
SE of log(Rate Ratio)	0.300	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.34, 1.09	
p-value	0.096	
Rate Reduction (%) from Placebo	39.3	
95% CI about Rate Reduction (%)	-9.3, 66.3	

Subgroup = Weight Category, $\geq$ 78.96 kg		
N	24	17
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)
Mean	1.368	2.325
SD	1.8757	1.9463
Median	0.663	2.320
Min	0.00	0.00
Max	7.46	7.46
Subgroup = Weight Category, $\geq$ 78.96 kg		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.90	1.93
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.47	
SE of log(Rate Ratio)	0.283	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.27, 0.81	
p-value	0.007	
Rate Reduction (%) from Placebo	53.3	
95% CI about Rate Reduction (%)	18.7, 73.2	
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
N	18	14
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)
Mean	1.041	1.661
SD	1.2453	1.2660
Median	0.911	1.325
Min	0.00	0.00
Max	4.80	3.76
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.95	1.75
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.55	
SE of log(Rate Ratio)	0.326	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.29, 1.03	
p-value	0.063	
Rate Reduction (%) from Placebo	45.5	
95% CI about Rate Reduction (%)	-3.3, 71.2	
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
N	22	25
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)
Mean	1.766	2.514
SD	1.9547	1.8695
Median	1.160	2.485
Min	0.00	0.00
Max	7.46	7.46
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.16	2.21
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.53	
SE of log(Rate Ratio)	0.267	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.31, 0.89	
p-value	0.016	
Rate Reduction (%) from Placebo	47.4	
95% CI about Rate Reduction (%)	11.3, 68.9	
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
N	10	10
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)
Mean	0.653	1.877
SD	0.7869	1.4366
Median	0.166	1.325
Min	0.00	0.00
Max	1.82	3.76
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.63	1.90
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.33	
SE of log(Rate Ratio)	0.440	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.14, 0.78	
p-value	0.012	
Rate Reduction (%) from Placebo	67.1	
95% CI about Rate Reduction (%)	21.9, 86.1	

Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
N	30	29
Investigator-Confirmed Attack Rate (attacks/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)
Mean	1.702	2.322
SD	1.8380	1.8048
Median	1.077	2.154
Min	0.00	0.00
Max	7.46	7.46
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.19	2.10
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.57	
SE of log(Rate Ratio)	0.231	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.36, 0.89	
p-value	0.014	
Rate Reduction (%) from Placebo	43.4	
95% CI about Rate Reduction (%)	10.9, 64.0	
[1] Investigator-confirmed attack rate is defined as (total number of investigator-confirmed HAE attacks experienced in the period between first date/time of study drug in Part 1 and the first dose date/time in Part 2 [or the last dose date/time of dose in Part 1 + 24 hours for subjects who discontinue drug in Part 1])*28/(date of first dose in Part 2 [or date of last dose in Part 1] - date of first dose in Part 1 + 1).		
[2] Statistical analysis is based on negative binomial regression. For the Overall model, the number of investigator-confirmed attacks is included as the dependent variable, the treatment is included as a fixed effect, baseline investigator-confirmed attack rate is included as a covariate, and the logarithm of duration on treatment is included as an offset variable. For the subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level as a fixed effect and treatment * subgroup level as an interaction effect.		

Anhang 4-G-Tabelle 4-31: (Subgruppenanalyse) Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Subgroup = Region, North America		
N	27	28
On-demand Rescue Medication Rate (doses/month) [1]		
N (%)	27 (100.0%)	27 (96.4%)
Mean	1.587	3.150
SD	1.9569	3.3063
Median	1.160	1.822
Min	0.00	0.00
Max	7.62	13.09
Subgroup = Region, North America		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.12	2.80
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.40	
SE of log(Rate Ratio)	0.274	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.23, 0.69	
p-value	<0.001	
Rate Reduction (%) from Placebo	59.9	
95% CI about Rate Reduction (%)	31.5, 76.6	
Subgroup = Region, Europe		
N	13	12
On-demand Rescue Medication Rate (doses/month) [1]		
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	1.926	2.740
SD	1.5766	2.1461
Median	1.325	2.402
Min	0.00	0.00
Max	4.80	6.63
Subgroup = Region, Europe		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.67	2.76
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.61	
SE of log(Rate Ratio)	0.384	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.29, 1.29	
p-value	0.192	
Rate Reduction (%) from Placebo	39.4	
95% CI about Rate Reduction (%)	-28.7, 71.5	

Subgroup = Sex, Male		
N	17	13
On-demand Rescue Medication Rate (doses/month) [1]		
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)
Mean	1.253	3.284
SD	1.5952	2.2690
Median	0.497	3.083
Min	0.00	0.50
Max	5.33	8.12
Subgroup = Sex, Male		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.94	3.26
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.29	
SE of log(Rate Ratio)	0.370	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.14, 0.59	
p-value	<0.001	
Rate Reduction (%) from Placebo	71.2	
95% CI about Rate Reduction (%)	40.6, 86.0	
Subgroup = Sex, Female		
N	23	27
On-demand Rescue Medication Rate (doses/month) [1]		
N (%)	23 (100.0%)	26 ( 96.3%)
Mean	2.025	2.893
SD	1.9524	3.3056
Median	1.491	1.905
Min	0.00	0.00
Max	7.62	13.09
Subgroup = Sex, Female		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.56	2.55
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.61	
SE of log(Rate Ratio)	0.275	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.36, 1.05	
p-value	0.074	
Rate Reduction (%) from Placebo	38.7	
95% CI about Rate Reduction (%)	-4.9, 64.2	
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month		
N	30	27
On-demand Rescue Medication Rate (doses/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)
Mean	2.117	3.736
SD	1.9198	3.2695
Median	1.745	3.083
Min	0.00	0.00
Max	7.62	13.09
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.58	3.11
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.51	
SE of log(Rate Ratio)	0.251	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.31, 0.83	
p-value	0.007	
Rate Reduction (%) from Placebo	49.1	
95% CI about Rate Reduction (%)	16.8, 68.9	
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month		
N	10	12
On-demand Rescue Medication Rate (doses/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	0.437	1.419
SD	0.5106	1.1173
Median	0.411	1.330
Min	0.00	0.00
Max	1.56	3.76
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.61	2.06
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.29	
SE of log(Rate Ratio)	0.481	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.11, 0.76	
p-value	0.011	
Rate Reduction (%) from Placebo	70.5	
95% CI about Rate Reduction (%)	24.3, 88.5	

Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg		
N	16	22
On-demand Rescue Medication Rate (doses/month) [1]		
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)
Mean	1.817	2.796
SD	1.6508	2.9041
Median	1.243	1.905
Min	0.00	0.00
Max	4.94	13.09
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.58	2.83
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.56	
SE of log(Rate Ratio)	0.329	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.29, 1.06	
p-value	0.076	
Rate Reduction (%) from Placebo	44.3	
95% CI about Rate Reduction (%)	-6.2, 70.7	
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg		
N	24	17
On-demand Rescue Medication Rate (doses/month) [1]		
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)
Mean	1.617	3.317
SD	1.9687	3.1281
Median	0.911	2.320
Min	0.00	0.00
Max	7.62	11.10
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.15	2.74
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.42	
SE of log(Rate Ratio)	0.310	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.23, 0.77	
p-value	0.005	
Rate Reduction (%) from Placebo	58.0	
95% CI about Rate Reduction (%)	22.9, 77.1	
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
N	18	14
On-demand Rescue Medication Rate (doses/month) [1]		
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)
Mean	1.161	2.049
SD	1.3182	1.7562
Median	1.077	1.578
Min	0.00	0.00
Max	4.80	6.63
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.08	2.21
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.49	
SE of log(Rate Ratio)	0.354	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.25, 0.98	
p-value	0.044	
Rate Reduction (%) from Placebo	50.9	
95% CI about Rate Reduction (%)	1.8, 75.4	
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
N	22	25
On-demand Rescue Medication Rate (doses/month) [1]		
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)
Mean	2.135	3.569
SD	2.0870	3.3877
Median	1.772	2.651
Min	0.00	0.00
Max	7.62	13.09
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.53	3.10
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.49	
SE of log(Rate Ratio)	0.287	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.28, 0.86	
p-value	0.014	
Rate Reduction (%) from Placebo	50.7	
95% CI about Rate Reduction (%)	13.5, 71.9	



Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
N	10	10
On-demand Rescue Medication Rate (doses/month) [1]		
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)
Mean	0.702	2.288
SD	0.8582	2.0420
Median	0.166	1.657
Min	0.00	0.00
Max	1.99	6.63
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	0.69	2.39
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.29	
SE of log(Rate Ratio)	0.476	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.11, 0.73	
p-value	0.009	
Rate Reduction (%) from Placebo	71.1	
95% CI about Rate Reduction (%)	26.6, 88.6	
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
N	30	29
On-demand Rescue Medication Rate (doses/month) [1]		
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)
Mean	2.029	3.277
SD	1.9528	3.2264
Median	1.408	2.320
Min	0.00	0.00
Max	7.62	13.09
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
Negative Binomial Regression Analysis [2]		
Estimated Rate	1.50	2.92
Attack Rate Ratio (Relative to Placebo)	0.51	
SE of log(Rate Ratio)	0.250	
95% CI about Attack Rate Ratio	0.31, 0.84	
p-value	0.008	
Rate Reduction (%) from Placebo	48.6	
95% CI about Rate Reduction (%)	16.2, 68.5	
<p>[1] The On-demand Rescue Medication rate is defined as (total number of doses of rescue medication taken for investigator-confirmed HAE attacks experienced in the period between first date/time of study drug in Part 1 and the first dose date/time in Part 2 [or the last dose date/time of dose in Part 1 + 24 hours for subjects who discontinue drug in Part 1]) * 28 / (date of first dose in Part 2 [or date of last dose in Part 1] - date of first dose in Part 1 + 1).</p> <p>[2] Statistical analysis is based on a negative binomial regression model. For the Overall model, the number of rescue medication doses is included as the dependent variable, the treatment is included as a fixed effect, baseline investigator-confirmed attack rate is included as a covariate, and the logarithm of duration on treatment is included as an offset variable. For the subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level as a fixed effect and treatment * subgroup level as an interaction effect.</p>		

Anhang 4-G-Tabelle 4-32: (Subgruppenanalyse) Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung (ITT Population)

	BCX7353 150 mg (N=40)			Placebo (N=40)		
	Subjects At Risk	Cum Events	KM(SE)	Subjects At Risk	Cum Events	KM(SE)
Subgroup = Region, North America						
N	27			28		
Baseline - Day 28	27(100.0%)	14	53( 9.7)	27(100.0%)	23	85( 6.8)
Day 29 - Day 56	12( 44.4%)	15	57( 9.7)	4( 14.8%)	23	85( 6.8)
Day 57 - Day 84	11( 40.7%)	19	72( 8.8)	4( 14.8%)	24	89( 6.0)
Day 85 - Day 112	7( 25.9%)	19	72( 8.8)	3( 11.1%)	26	96( 3.4)
Day 113 - Day 140	7( 25.9%)	19	72( 8.8)	1( 3.7%)	26	96( 3.4)
Day 141 - Day 168	7( 25.9%)	20	76( 8.4)	1( 3.7%)	26	96( 3.4)
Day 169 to End of Part 1	1( 3.7%)	20	76( 8.4)	0( 0.0%)	26	96( 3.4)
Time (days) to First Use of HAE Rescue Medication						
N (%)	27 (100.0%)			27 ( 96.4%)		
Number Censored	7			1		
Kaplan-Meier Estimates						
25% (95% CI)	6.0 ( 3.0, 15.0)			5.0 ( 2.0, 8.0)		
Median (95% CI)	25.0 ( 8.0, 73.0)			11.0 ( 6.0, 19.0)		
75% (95% CI)	156.0 ( 37.0, NA)			22.0 ( 12.0, 94.0)		
Subgroup = Region, North America						
Hazard Ratio [1]	0.508					
SE of Log(Hazard Ratio)	0.302					
95% CI about Hazard Ratio	( 0.282, 0.918)					
p-value	0.025					
Subgroup = Region, Europe						
N	13			12		
Baseline - Day 28	13(100.0%)	10	77(11.7)	12(100.0%)	9	75(12.5)
Day 29 - Day 56	3( 23.1%)	11	85(10.0)	3( 25.0%)	11	92( 8.0)
Day 57 - Day 84	2( 15.4%)	12	92( 7.4)	1( 8.3%)	11	92( 8.0)
Day 85 - Day 112	1( 7.7%)	12	92( 7.4)	1( 8.3%)	11	92( 8.0)
Day 113 - Day 140	1( 7.7%)	12	92( 7.4)	1( 8.3%)	11	92( 8.0)
Day 141 - Day 168	1( 7.7%)	12	92( 7.4)	1( 8.3%)	11	92( 8.0)
Day 169 to End of Part 1	1( 7.7%)	12	92( 7.4)	0( 0.0%)	11	92( 8.0)
Time (days) to First Use of HAE Rescue Medication						
N (%)	13 (100.0%)			12 (100.0%)		
Number Censored	1			1		
Kaplan-Meier Estimates						
25% (95% CI)	4.0 ( 1.0, 7.0)			8.5 ( 3.0, 13.0)		
Median (95% CI)	7.0 ( 4.0, 26.0)			13.0 ( 4.0, 37.0)		
75% (95% CI)	26.0 ( 6.0, NA)			26.0 ( 13.0, NA)		
Subgroup = Region, Europe						
Hazard Ratio [1]	1.170					
SE of Log(Hazard Ratio)	0.419					
95% CI about Hazard Ratio	( 0.515, 2.657)					
p-value	0.708					
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month						
N	30			27		
Baseline - Day 28	30(100.0%)	19	63( 8.8)	27(100.0%)	22	81( 7.5)
Day 29 - Day 56	11( 36.7%)	21	70( 8.4)	5( 18.5%)	24	89( 6.0)
Day 57 - Day 84	9( 30.0%)	25	83( 6.8)	3( 11.1%)	25	93( 5.0)
Day 85 - Day 112	5( 16.7%)	25	83( 6.8)	2( 7.4%)	26	96( 3.6)
Day 113 - Day 140	5( 16.7%)	25	83( 6.8)	1( 3.7%)	26	96( 3.6)
Day 141 - Day 168	5( 16.7%)	26	87( 6.2)	1( 3.7%)	26	96( 3.6)
Day 169 to End of Part 1	1( 3.3%)	26	87( 6.2)	0( 0.0%)	26	96( 3.6)
Time (days) to First Use of HAE Rescue Medication						
N (%)	30 (100.0%)			27 (100.0%)		
Number Censored	4			1		
Kaplan-Meier Estimates						
25% (95% CI)	5.0 ( 3.0, 7.0)			5.0 ( 2.0, 8.0)		
Median (95% CI)	13.5 ( 6.0, 37.0)			11.0 ( 5.0, 18.0)		
75% (95% CI)	65.0 ( 25.0, NA)			23.0 ( 13.0, 78.0)		
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month						
Hazard Ratio [1]	0.708					
SE of Log(Hazard Ratio)	0.280					
95% CI about Hazard Ratio	( 0.409, 1.225)					
p-value	0.217					

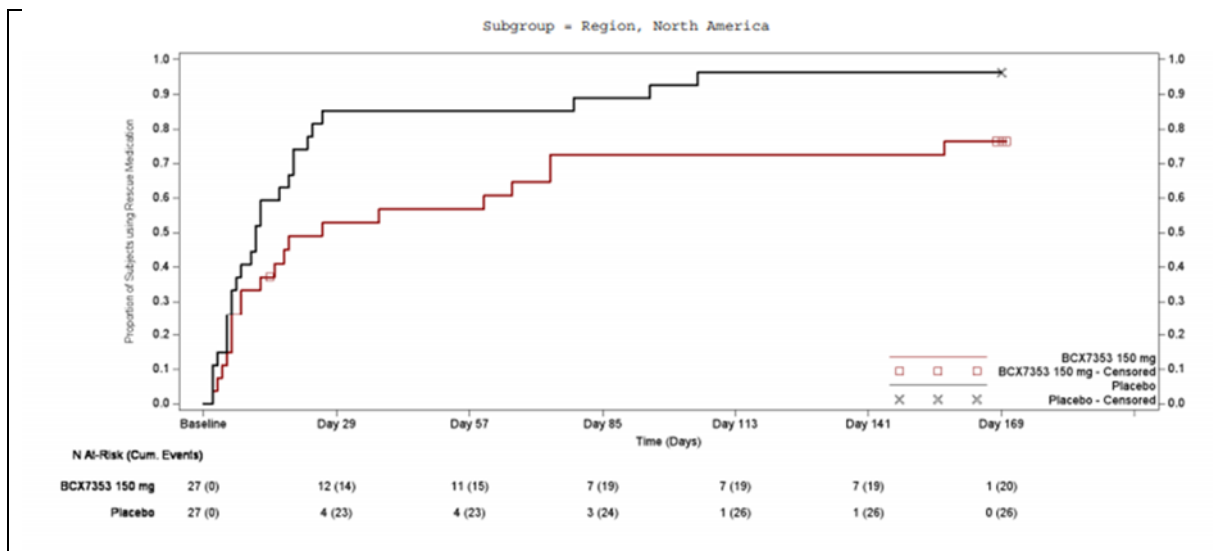
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month						
N	10		12			
Baseline - Day 28	10(100.0%)	5	53(16.6)	12(100.0%)	10	83(10.8)
Day 29 - Day 56	4(40.0%)	5	53(16.6)	2(16.7%)	10	83(10.8)
Day 57 - Day 84	4(40.0%)	6	65(16.0)	2(16.7%)	10	83(10.8)
Day 85 - Day 112	3(30.0%)	6	65(16.0)	2(16.7%)	11	92(8.0)
Day 113 - Day 140	3(30.0%)	6	65(16.0)	1(8.3%)	11	92(8.0)
Day 141 - Day 168	3(30.0%)	6	65(16.0)	1(8.3%)	11	92(8.0)
Day 169 to End of Part 1	1(10.0%)	6	65(16.0)	0(0.0%)	11	92(8.0)
Time (days) to First Use of HAE Rescue Medication						
N (%)	10 (100.0%)		12 (100.0%)			
Number Censored	4		1			
Kaplan-Meier Estimates						
25% (95% CI)	12.0 ( 6.0, 18.0)		10.0 ( 2.0, 12.0)			
Median (95% CI)	18.0 ( 6.0, NA)		13.0 ( 6.0, 22.0)			
75% (95% CI)	NA ( 16.0, NA)		20.5 ( 12.0, NA)			
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month						
Hazard Ratio [1]						
SE of Log(Hazard Ratio)	0.480					
95% CI about Hazard Ratio	( 0.177, 1.304)					
p-value	0.150					
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg						
N	16		22			
Baseline - Day 28	16(100.0%)	10	64(12.4)	22(100.0%)	18	82( 8.2)
Day 29 - Day 56	5( 31.3%)	11	71(11.8)	4( 18.2%)	20	91( 6.1)
Day 57 - Day 84	4( 25.0%)	14	93( 6.8)	2( 9.1%)	21	95( 4.4)
Day 85 - Day 112	1( 6.3%)	14	93( 6.8)	1( 4.5%)	21	95( 4.4)
Day 113 - Day 140	1( 6.3%)	14	93( 6.8)	1( 4.5%)	21	95( 4.4)
Day 141 - Day 168	1( 6.3%)	14	93( 6.8)	1( 4.5%)	21	95( 4.4)
Day 169 to End of Part 1	0( 0.0%)	14	93( 6.8)	0( 0.0%)	21	95( 4.4)
Time (days) to First Use of HAE Rescue Medication						
N (%)	16 (100.0%)		22 (100.0%)			
Number Censored	2		1			
Kaplan-Meier Estimates						
25% (95% CI)	5.5 ( 3.0, 12.0)		6.0 ( 2.0, 11.0)			
Median (95% CI)	14.0 ( 5.0, 58.0)		12.5 ( 6.0, 19.0)			
75% (95% CI)	58.0 ( 12.0, NA)		22.0 ( 13.0, 78.0)			
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg						
Hazard Ratio [1]						
SE of Log(Hazard Ratio)	0.838					
95% CI about Hazard Ratio	( 0.425, 1.650)					
p-value	0.608					
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg						
N	24		17			
Baseline - Day 28	24(100.0%)	14	58(10.1)	17(100.0%)	14	82( 9.2)
Day 29 - Day 56	10( 41.7%)	15	63( 9.9)	3( 17.6%)	14	82( 9.2)
Day 57 - Day 84	9( 37.5%)	17	71( 9.3)	3( 17.6%)	14	82( 9.2)
Day 85 - Day 112	7( 29.2%)	17	71( 9.3)	3( 17.6%)	16	94( 5.7)
Day 113 - Day 140	7( 29.2%)	17	71( 9.3)	1( 5.9%)	16	94( 5.7)
Day 141 - Day 168	7( 29.2%)	18	75( 8.8)	1( 5.9%)	16	94( 5.7)
Day 169 to End of Part 1	2( 8.3%)	18	75( 8.8)	0( 0.0%)	16	94( 5.7)
Time (days) to First Use of HAE Rescue Medication						
N (%)	24 (100.0%)		17 (100.0%)			
Number Censored	6		1			
Kaplan-Meier Estimates						
25% (95% CI)	6.0 ( 1.0, 8.0)		5.0 ( 2.0, 9.0)			
Median (95% CI)	21.5 ( 6.0, 73.0)		12.0 ( 5.0, 19.0)			
75% (95% CI)	NA ( 26.0, NA)		19.0 ( 12.0, 104.0)			
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg						
Hazard Ratio [1]						
SE of Log(Hazard Ratio)	0.564					
95% CI about Hazard Ratio	( 0.286, 1.114)					
p-value	0.099					

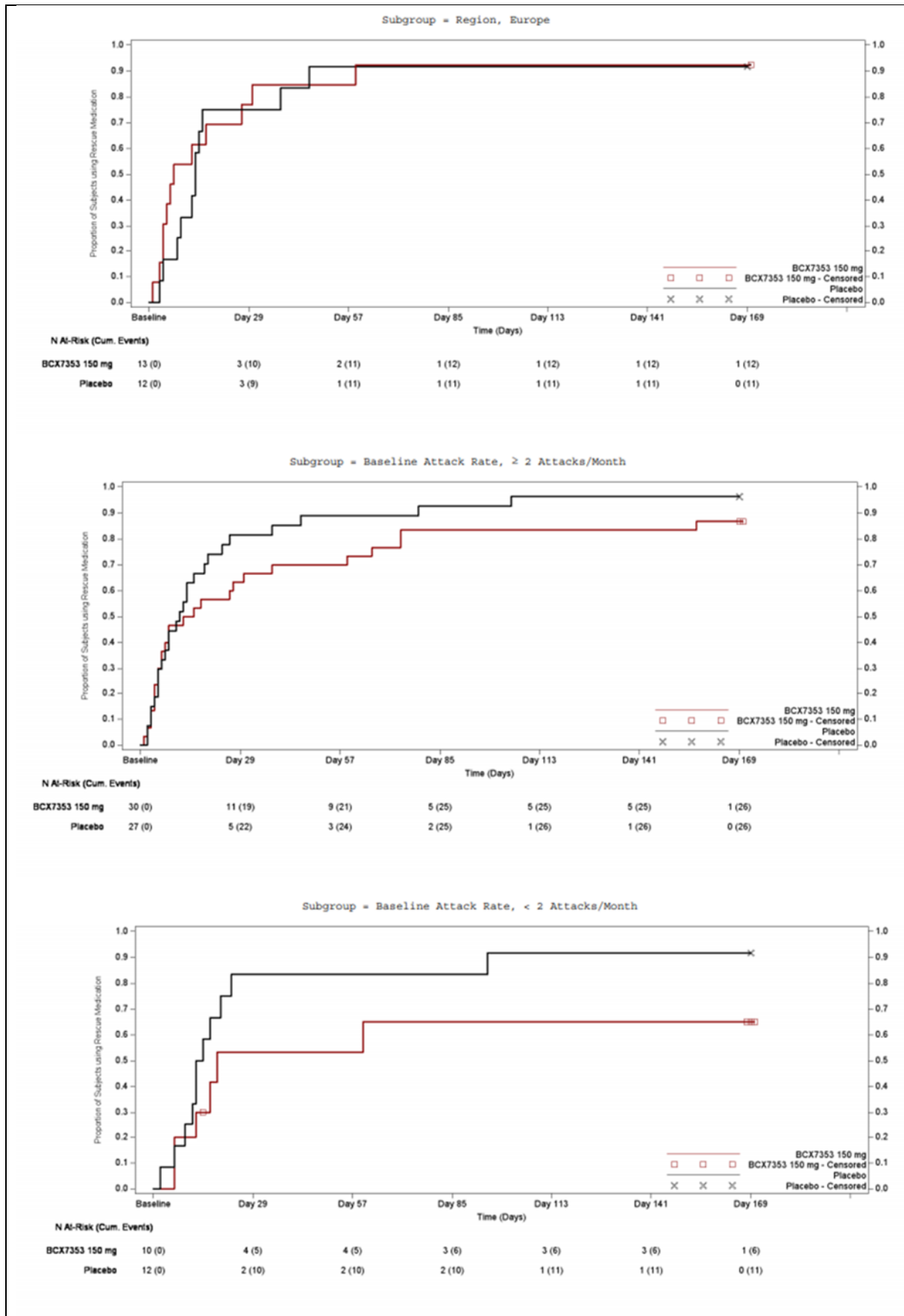
Subgroup = Prior Use of Androgens, No						
N	18			14		
Baseline - Day 28	18(100.0%)	9	52(12.1)	14(100.0%)	12	86( 9.4)
Day 29 - Day 56	8( 44.4%)	9	52(12.1)	2( 14.3%)	13	93( 6.9)
Day 57 - Day 84	8( 44.4%)	12	70(11.2)	1( 7.1%)	13	93( 6.9)
Day 85 - Day 112	5( 27.8%)	12	70(11.2)	1( 7.1%)	13	93( 6.9)
Day 113 - Day 140	5( 27.8%)	12	70(11.2)	1( 7.1%)	13	93( 6.9)
Day 141 - Day 168	5( 27.8%)	12	70(11.2)	1( 7.1%)	13	93( 6.9)
Day 169 to End of Part 1	1( 5.6%)	12	70(11.2)	0( 0.0%)	13	93( 6.9)
Time (days) to First Use of HAE Rescue Medication						
N (%)	18 (100.0%)			14 (100.0%)		
Number Censored	6			1		
Kaplan-Meier Estimates						
25% (95% CI)	8.0 ( 3.0, 16.0)			6.0 ( 2.0, 13.0)		
Median (95% CI)	26.0 ( 8.0, NA)			14.5 ( 5.0, 23.0)		
75% (95% CI)	NA ( 26.0, NA)			23.0 ( 13.0, NA)		
Subgroup = Prior Use of Androgens, No						
Hazard Ratio [1]	0.499					
SE of Log(Hazard Ratio)	0.405					
95% CI about Hazard Ratio	( 0.225, 1.103)					
p-value	0.086					
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes						
N	22			25		
Baseline - Day 28	22(100.0%)	15	68( 9.9)	25(100.0%)	20	80( 8.0)
Day 29 - Day 56	7( 31.8%)	17	77( 8.9)	5( 20.0%)	21	84( 7.3)
Day 57 - Day 84	5( 22.7%)	19	86( 7.3)	4( 16.0%)	22	88( 6.5)
Day 85 - Day 112	3( 13.6%)	19	86( 7.3)	3( 12.0%)	24	96( 3.9)
Day 113 - Day 140	3( 13.6%)	19	86( 7.3)	1( 4.0%)	24	96( 3.9)
Day 141 - Day 168	3( 13.6%)	20	91( 6.1)	1( 4.0%)	24	96( 3.9)
Day 169 to End of Part 1	1( 4.5%)	20	91( 6.1)	0( 0.0%)	24	96( 3.9)
Time (days) to First Use of HAE Rescue Medication						
N (%)	22 (100.0%)			25 (100.0%)		
Number Censored	2			1		
Kaplan-Meier Estimates						
25% (95% CI)	5.0 ( 1.0, 7.0)			6.0 ( 2.0, 9.0)		
Median (95% CI)	10.0 ( 5.0, 29.0)			11.0 ( 7.0, 15.0)		
75% (95% CI)	37.0 ( 12.0, NA)			18.0 ( 12.0, 94.0)		
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes						
Hazard Ratio [1]	0.834					
SE of Log(Hazard Ratio)	0.304					
95% CI about Hazard Ratio	( 0.459, 1.515)					
p-value	0.551					
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis						
N	10			10		
Baseline - Day 28	10(100.0%)	4	43(16.4)	10(100.0%)	8	80(12.6)
Day 29 - Day 56	5( 50.0%)	4	43(16.4)	2( 20.0%)	9	90( 9.5)
Day 57 - Day 84	5( 50.0%)	5	54(16.6)	1( 10.0%)	9	90( 9.5)
Day 85 - Day 112	4( 40.0%)	5	54(16.6)	1( 10.0%)	9	90( 9.5)
Day 113 - Day 140	4( 40.0%)	5	54(16.6)	1( 10.0%)	9	90( 9.5)
Day 141 - Day 168	4( 40.0%)	5	54(16.6)	1( 10.0%)	9	90( 9.5)
Day 169 to End of Part 1	0( 0.0%)	5	54(16.6)	0( 0.0%)	9	90( 9.5)
Time (days) to First Use of HAE Rescue Medication						
N (%)	10 (100.0%)			10 (100.0%)		
Number Censored	5			1		
Kaplan-Meier Estimates						
25% (95% CI)	16.0 ( 5.0, 58.0)			5.0 ( 2.0, 13.0)		
Median (95% CI)	58.0 ( 5.0, NA)			11.5 ( 2.0, 25.0)		
75% (95% CI)	NA ( 26.0, NA)			25.0 ( 10.0, NA)		
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis						
Hazard Ratio [1]	0.321					
SE of Log(Hazard Ratio)	0.561					
95% CI about Hazard Ratio	( 0.107, 0.963)					
p-value	0.043					

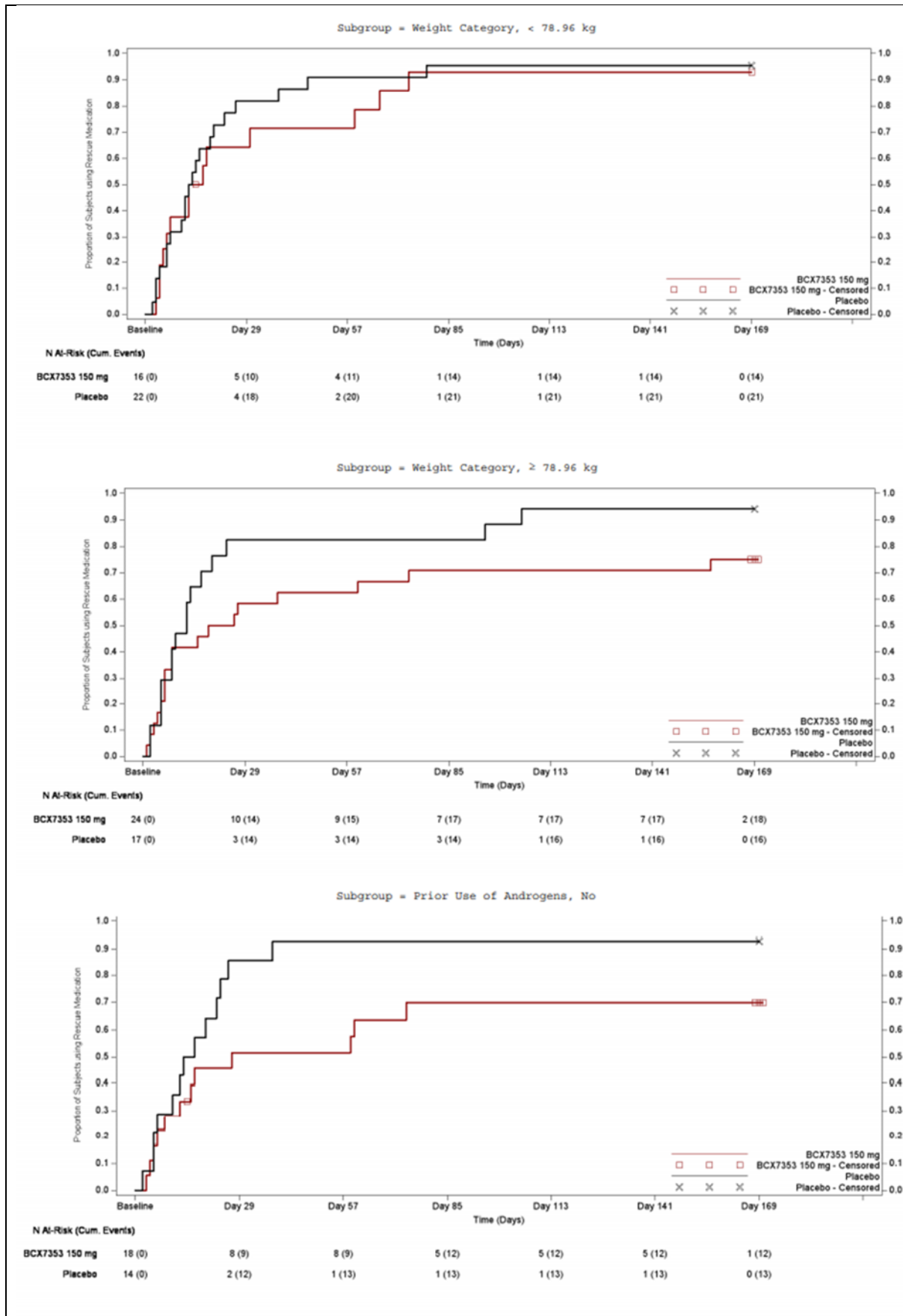
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis						
N	30			29		
Baseline - Day 28	30(100.0%)	20	67( 8.6)	29(100.0%)	24	83( 7.0)
Day 29 - Day 56	10( 33.3%)	22	73( 8.1)	5( 17.2%)	25	86( 6.4)
Day 57 - Day 84	8( 26.7%)	26	87( 6.2)	4( 13.8%)	26	90( 5.7)
Day 85 - Day 112	4( 13.3%)	26	87( 6.2)	3( 10.3%)	28	97( 3.4)
Day 113 - Day 140	4( 13.3%)	26	87( 6.2)	1( 3.4%)	28	97( 3.4)
Day 141 - Day 168	4( 13.3%)	27	90( 5.5)	1( 3.4%)	28	97( 3.4)
Day 169 to end of part 1	2( 6.7%)	27	90( 5.5)	0( 0.0%)	28	97( 3.4)
Time (days) to First Use of HAE Rescue Medication						
N (%)	30 (100.0%)			29 (100.0%)		
Number Censored	3			1		
Kaplan-Meier Estimates						
25% (95% CI)			5.0 ( 3.0, 7.0)			7.0 ( 3.0, 11.0)
Median (95% CI)			12.0 ( 6.0, 29.0)			12.0 ( 8.0, 16.0)
75% (95% CI)			59.0 ( 17.0, 156.0)			19.0 ( 13.0, 78.0)
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis						
Hazard Ratio [1]			0.815			
SE of Log(Hazard Ratio)			0.272			
95% CI about Hazard Ratio			( 0.478, 1.389)			
p-value			0.452			

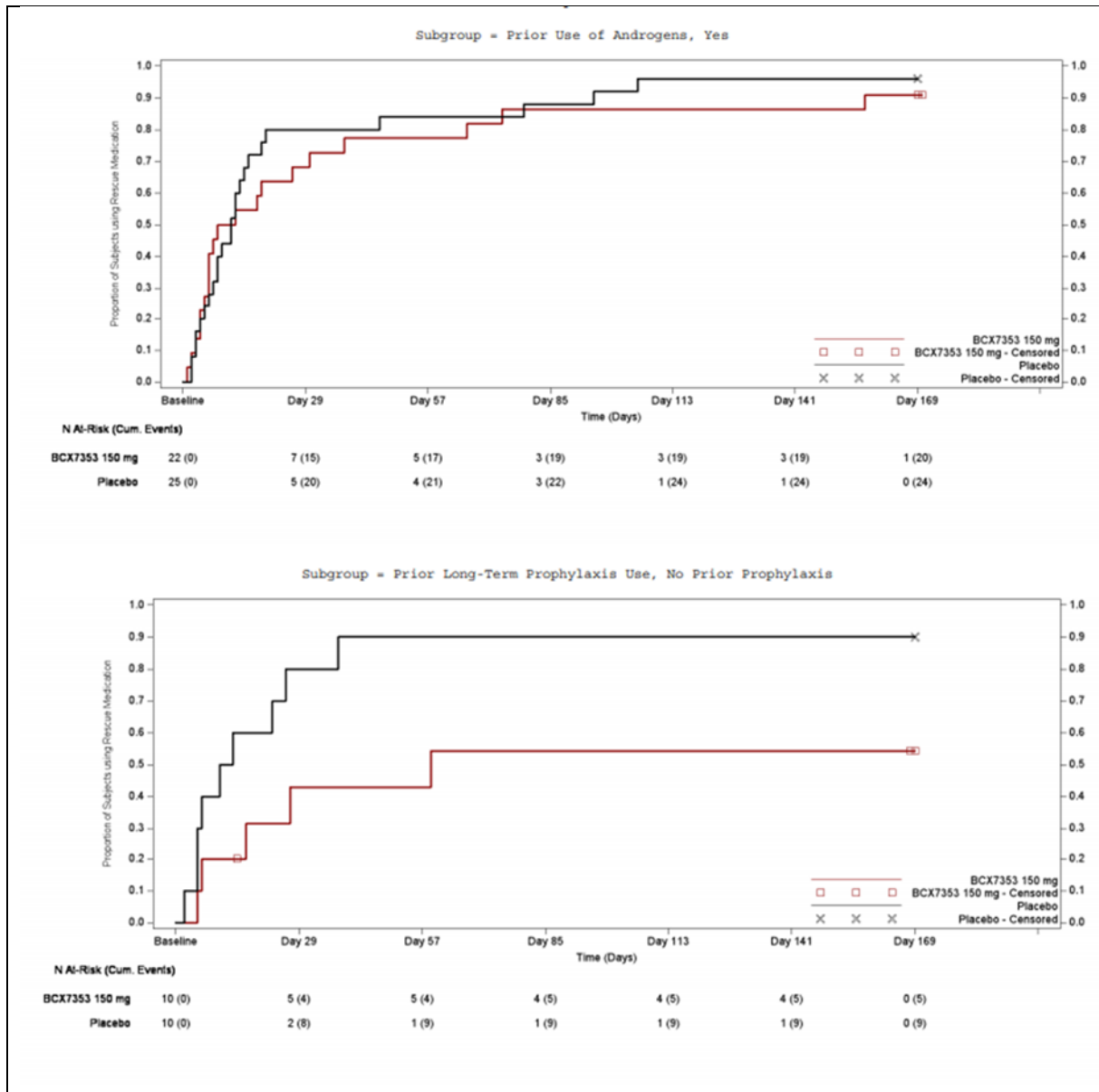
Note: The number at risk is the number present at the time point listed. The K-M estimates of the percentiles represent the number of days to the event for 25%, 50% or 75% of subjects using the Kaplan-Meier method. Estimates are marked as NA if the percentiles were not reached during the study. Time to First Use of Targeted HAE Rescue Medication to Treat an Investigator-Confirmed attack - defined as the number of days from the first dose of study treatment to the earliest use of targeted HAE rescue medication for an investigator-confirmed attack - is estimated using the method of Kaplan-Meier. Subjects who do not experience an attack are censored at the date of the last dose in Part 1. Subjects at risk are calculated at the beginning of the interval and cumulative (Cum) events, KM%, and SE are calculated at the end of the interval.

[1] The hazard ratio and related statistics are estimated using a Cox proportional hazard model. For the Overall model, treatment is included as a fixed effect. For the subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level as a fixed effect and treatment \* subgroup level as an interaction term.

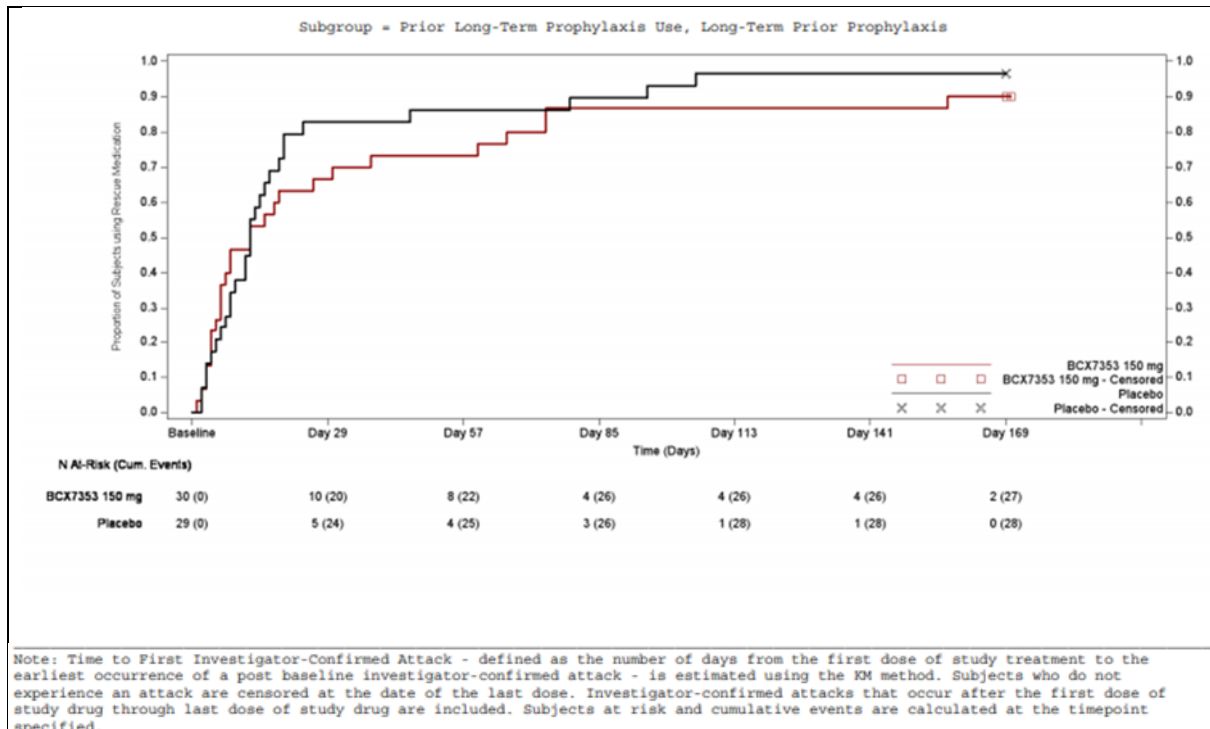












Anhang 4-G-Abbildung 4-41: (Subgruppenanalyse) Zeit bis zur ersten Anwendung einer akuten Behandlung (ITT Population; Kaplan Meier Kurven)

Anhang 4-G-Tabelle 4-33: (Subgruppenanalyse) Anzahl und Anteil der Patienten ohne bestätigte HAE-Attacke über 24 Wochen (ITT Population)

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	Statistical Estimate	Standard Error	95% CI	Wald p-value
Subgroup = Region, North America						
N	27	28				
Number (%) of Subjects Who are Investigator-Confirmed Attack-Free at Week 24:	1/27 ( 3.7%)	1/27 ( 3.7%)				
Relative Risk [2]			1.000	1.3878 (	0.066, 15.180)	>0.999
Odds Ratio [2]			1.000	1.4412 (	0.059, 16.854)	>0.999
Absolute Risk Reduction [2]			0.000	0.0514 (	-0.101, 0.101)	>0.999
Subgroup = Region, Europe						
N	13	12				
Number (%) of Subjects Who are Investigator-Confirmed Attack-Free at Week 24:	1/13 ( 7.7%)	0/12				
Relative Risk [2]			2.786	1.5869 (	0.124, 62.478)	0.519
Odds Ratio [2]			3.000	1.6813 (	0.111, 80.951)	0.513
Absolute Risk Reduction [2]			-0.069	0.0984 (	-0.261, 0.124)	0.485
Subgroup = Sex, Male						
N	17	13				
Number (%) of Subjects Who are Investigator-Confirmed Attack-Free at Week 24:	2/17 ( 11.8%)	0/13				
Relative Risk [2]			3.889	1.5077 (	0.203, 74.669)	0.368
Odds Ratio [2]			4.355	1.5933 (	0.192, 98.898)	0.356
Absolute Risk Reduction [2]			-0.103	0.0954 (	-0.290, 0.084)	0.280

Subgroup = Sex, Female					
N	23	27			
Number (%) of Subjects Who are Investigator-Confirmed Attack-Free at Week 24:	0/23	1/26 ( 3.8%)			
Relative Risk [2]			0.375	1.6087 ( 0.016, 8.778)	0.542
Odds Ratio [2]			0.362	1.6578 ( 0.014, 9.322)	0.540
Absolute Risk Reduction [2]			0.035	0.0529 ( -0.069, 0.138)	0.511
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month					
N	30	27			
Number (%) of Subjects Who are Investigator-Confirmed Attack-Free at Week 24:	1/30 ( 3.3%)	1/27 ( 3.7%)			
Relative Risk [2]			0.900	1.3891 ( 0.059, 13.698)	0.940
Odds Ratio [2]			0.897	1.4398 ( 0.053, 15.070)	0.940
Absolute Risk Reduction [2]			0.004	0.0489 ( -0.092, 0.100)	0.940
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month					
N	10	12			
Number (%) of Subjects Who are Investigator-Confirmed Attack-Free at Week 24:	1/10 ( 10.0%)	0/12			
Relative Risk [2]			3.545	1.5808 ( 0.160, 78.564)	0.423
Odds Ratio [2]			3.947	1.6888 ( 0.144, 108.091)	0.416
Absolute Risk Reduction [2]			-0.098	0.1164 ( -0.326, 0.130)	0.400
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg					
N	16	22			
Number (%) of Subjects Who are Investigator-Confirmed Attack-Free at Week 24:	0/16	0/22			
Relative Risk [2]			1.353	1.9743 ( 0.028, 64.829)	0.878
Odds Ratio [2]			1.364	2.0261 ( 0.026, 72.329)	0.878
Absolute Risk Reduction [2]			-0.008	0.0510 ( -0.108, 0.092)	0.880
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg					
N	24	17			
Number (%) of Subjects Who are Investigator-Confirmed Attack-Free at Week 24:	2/24 ( 8.3%)	1/17 ( 5.9%)			
Relative Risk [2]			1.417	1.1830 ( 0.139, 14.396)	0.768
Odds Ratio [2]			1.455	1.2681 ( 0.121, 17.462)	0.768
Absolute Risk Reduction [2]			-0.025	0.0802 ( -0.182, 0.133)	0.760
Subgroup = Prior Use of Androgens, No					
N	18	14			
Number (%) of Subjects Who are Investigator-Confirmed Attack-Free at Week 24:	1/18 ( 5.6%)	1/14 ( 7.1%)			
Relative Risk [2]			0.778	1.3686 ( 0.053, 11.371)	0.854
Odds Ratio [2]			0.765	1.4614 ( 0.044, 13.411)	0.854
Absolute Risk Reduction [2]			0.016	0.0875 ( -0.156, 0.187)	0.856
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes					
N	22	25			
Number (%) of Subjects Who are Investigator-Confirmed Attack-Free at Week 24:	1/22 ( 4.5%)	0/25			
Relative Risk [2]			3.391	1.6077 ( 0.145, 79.223)	0.447
Odds Ratio [2]			3.558	1.6590 ( 0.138, 91.917)	0.444
Absolute Risk Reduction [2]			-0.046	0.0581 ( -0.160, 0.068)	0.429

Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
N	10	10		
Number (%) of Subjects Who are Investigator-Confirmed Attack-Free at Week 24:	1/10 ( 10.0%)	1/10 ( 10.0%)		
Relative Risk [2]	1.000	1.3416 ( 0.072, 13.868)		>0.999
Odds Ratio [2]	1.000	1.4907 ( 0.054, 18.574)		>0.999
Absolute Risk Reduction [2]	0.000	0.1342 ( -0.263, 0.263)		>0.999
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
N	30	29		
Number (%) of Subjects Who are Investigator-Confirmed Attack-Free at Week 24:	1/30 ( 3.3%)	0/29		
Relative Risk [2]	2.903	1.6128 ( 0.123, 68.499)		0.509
Odds Ratio [2]	3.000	1.6536 ( 0.117, 76.681)		0.506
Absolute Risk Reduction [2]	-0.032	0.0451 ( -0.120, 0.057)		0.482
<p>Note: A subject is considered attack-free if he/she experiences no investigator-confirmed attacks in the treatment period. Subjects who prematurely discontinue study drug are not considered attack-free.</p> <p>[1] The statistical analysis is based on a logistic regression with whether the subject was attack free as the outcome variable and treatment, subgroup level, and treatment * subgroup level included as independent variables.</p> <p>[2] Statistics for relative risk (RR), odds ratio (OR), and absolute risk reduction (ARR) are calculated using the frequency tables. Standard errors for RR and OR are for the log of the estimate. Standard error for ARR is for the estimate itself.</p>				

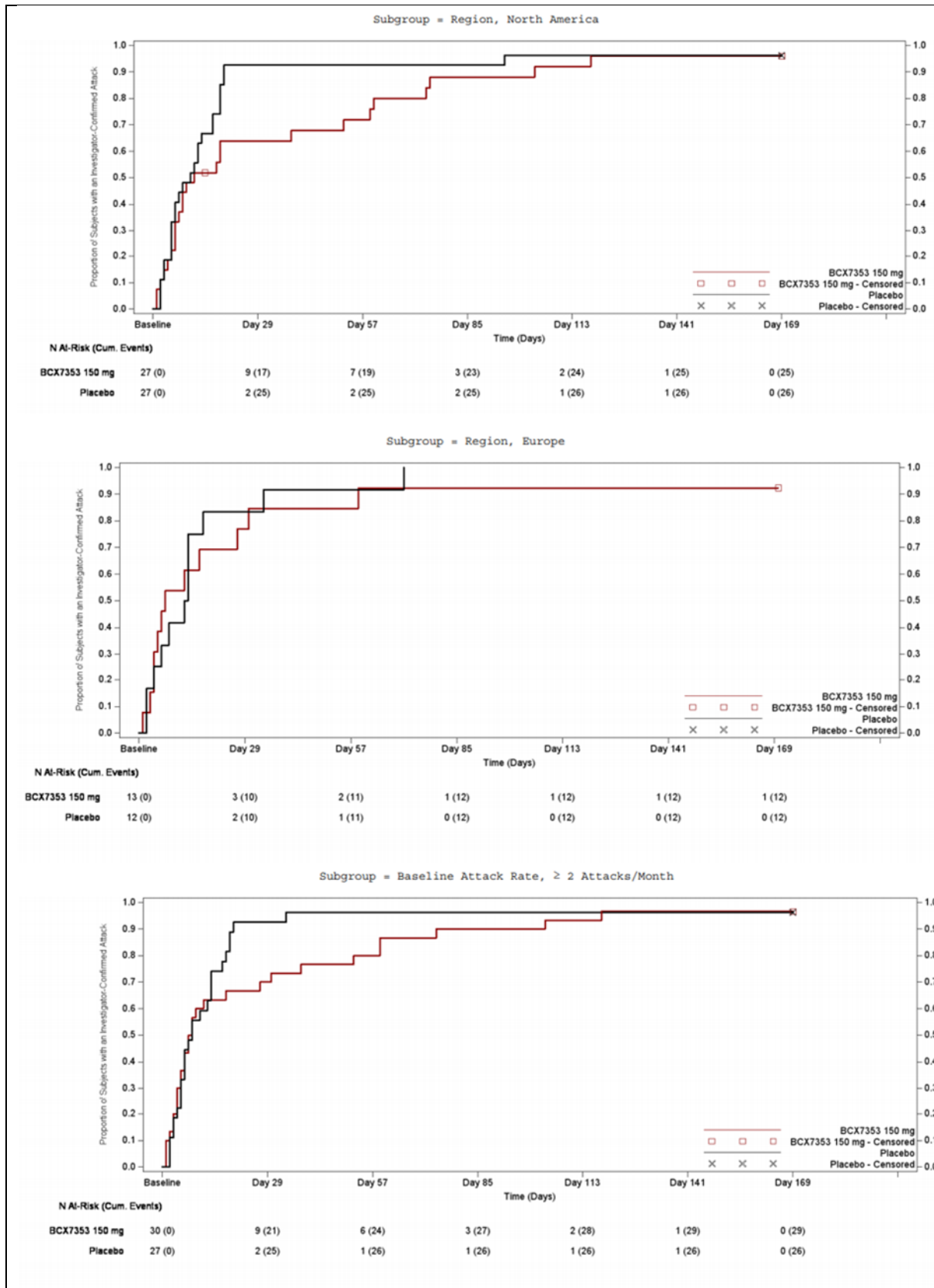
Anhang 4-G-Tabelle 4-34: (Subgruppenanalyse) Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Angriffe (ITT Population)

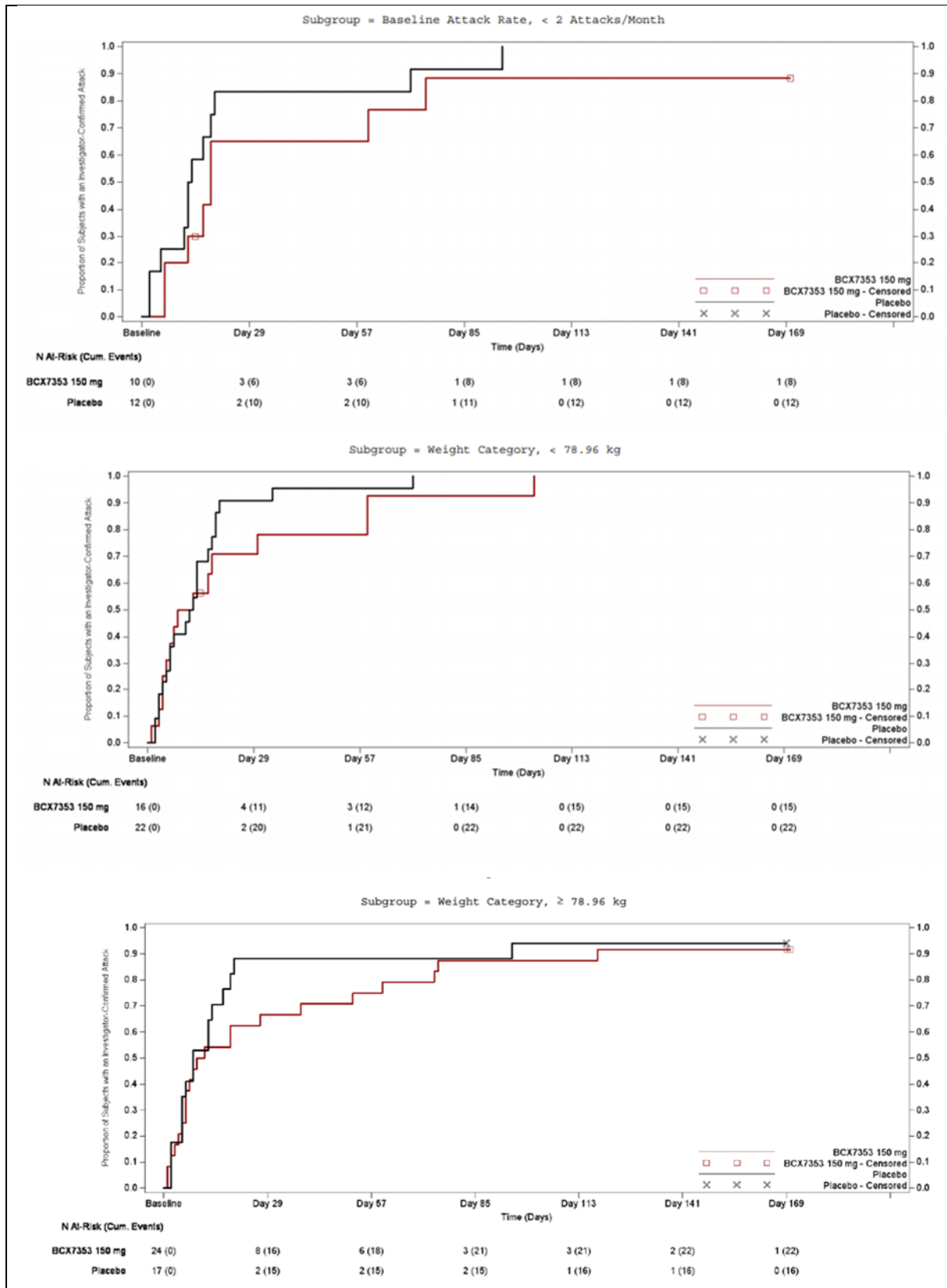
	BCX7353 150 mg (N=40)			Placebo (N=40)		
	Subjects At Risk	Cum Events	KM% (SE)	Subjects At Risk	Cum Events	KM% (SE)
Subgroup = Region, North America						
N	27			28		
Baseline - Day 28	27(100.0%)	17	64( 9.4)	27(100.0%)	25	93( 5.0)
Day 29 - Day 56	9( 33.3%)	19	72( 8.9)	2( 7.4%)	25	93( 5.0)
Day 57 - Day 84	7( 25.9%)	23	88( 6.5)	2( 7.4%)	25	93( 5.0)
Day 85 - Day 112	3( 11.1%)	24	92( 5.4)	2( 7.4%)	26	96( 3.6)
Day 113 - Day 140	2( 7.4%)	25	96( 3.9)	1( 3.7%)	26	96( 3.6)
Day 141 - Day 168	1( 3.7%)	25	96( 3.9)	1( 3.7%)	26	96( 3.6)
Day 169 to End of Part 1	0( 0.0%)	25	96( 3.9)	0( 0.0%)	26	96( 3.6)
Subgroup = Region, North America						
Time (days) to First Investigator-Confirmed Attack						
N (%)	27 (100.0%)			27 ( 96.4%)		
Number Censored	2			1		
Kaplan-Meier Estimates						
25% (95% CI)	6.0 ( 1.0, 8.0)			5.0 ( 2.0, 6.0)		
Median (95% CI)	11.0 ( 6.0, 37.0)			10.0 ( 5.0, 16.0)		
75% (95% CI)	58.0 ( 18.0, 102.0)			18.0 ( 12.0, 19.0)		
Hazard Ratio [1]						
SE of Log(Hazard Ratio)	0.687					
95% CI about Hazard Ratio	0.285					
p-value	( 0.393, 1.201)					
	0.188					

Subgroup = Region, Europe					
N	13			12	
Baseline - Day 28	13(100.0%)	10	77(11.7)	12(100.0%)	10 83(10.8)
Day 29 - Day 56	3( 23.1%)	11	85(10.0)	2( 16.7%)	11 92( 8.0)
Day 57 - Day 84	2( 15.4%)	12	92( 7.4)	1( 8.3%)	12 100( 8.0)
Day 85 - Day 112	1( 7.7%)	12	92( 7.4)	0( 0.0%)	12 100( 8.0)
Day 113 - Day 140	1( 7.7%)	12	92( 7.4)	0( 0.0%)	12 100( 8.0)
Day 141 - Day 168	1( 7.7%)	12	92( 7.4)	0( 0.0%)	12 100( 8.0)
Day 169 to End of Part 1	1( 7.7%)	12	92( 7.4)	0( 0.0%)	12 100( 8.0)
Subgroup = Region, Europe					
Time (days) to First Investigator-Confirmed Attack					
N (%)	13 (100.0%)			12 (100.0%)	
Number Censored	1			0	
Kaplan-Meier Estimates					
25% (95% CI)	4.0 ( 1.0, 7.0)			5.0 ( 2.0, 12.0)	
Median (95% CI)	7.0 ( 4.0, 26.0)			12.5 ( 2.0, 17.0)	
75% (95% CI)	26.0 ( 6.0, NA)			15.0 ( 12.0, 70.0)	
Hazard Ratio [1]					
SE of Log(Hazard Ratio)	0.835				
95% CI about Hazard Ratio	( 0.373, 1.872)				
p-value	0.662				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month					
N	30			27	
Baseline - Day 28	30(100.0%)	21	70( 8.4)	27(100.0%)	25 93( 5.0)
Day 29 - Day 56	9( 30.0%)	24	80( 7.3)	2( 7.4%)	26 96( 3.6)
Day 57 - Day 84	6( 20.0%)	27	90( 5.5)	1( 3.7%)	26 96( 3.6)
Day 85 - Day 112	3( 10.0%)	28	93( 4.6)	1( 3.7%)	26 96( 3.6)
Day 113 - Day 140	2( 6.7%)	29	97( 3.3)	1( 3.7%)	26 96( 3.6)
Day 141 - Day 168	1( 3.3%)	29	97( 3.3)	1( 3.7%)	26 96( 3.6)
Day 169 to End of Part 1	0( 0.0%)	29	97( 3.3)	0( 0.0%)	26 96( 3.6)
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month					
Time (days) to First Investigator-Confirmed Attack					
N (%)	30 (100.0%)			27 (100.0%)	
Number Censored	1			1	
Kaplan-Meier Estimates					
25% (95% CI)	4.0 ( 1.0, 6.0)			5.0 ( 2.0, 6.0)	
Median (95% CI)	7.5 ( 5.0, 26.0)			8.0 ( 5.0, 13.0)	
75% (95% CI)	37.0 ( 9.0, 73.0)			16.0 ( 10.0, 19.0)	
Hazard Ratio [1]					
SE of Log(Hazard Ratio)	0.761				
95% CI about Hazard Ratio	( 0.443, 1.310)				
p-value	0.325				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month					
N	10			12	
Baseline - Day 28	10(100.0%)	6	65(16.0)	12(100.0%)	10 83(10.8)
Day 29 - Day 56	3( 30.0%)	6	65(16.0)	2( 16.7%)	10 83(10.8)
Day 57 - Day 84	3( 30.0%)	8	88(10.9)	2( 16.7%)	11 92( 8.0)
Day 85 - Day 112	1( 10.0%)	8	88(10.9)	1( 8.3%)	12 100( 8.0)
Day 113 - Day 140	1( 10.0%)	8	88(10.9)	0( 0.0%)	12 100( 8.0)
Day 141 - Day 168	1( 10.0%)	8	88(10.9)	0( 0.0%)	12 100( 8.0)
Day 169 to End of Part 1	1( 10.0%)	8	88(10.9)	0( 0.0%)	12 100( 8.0)
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month					
Time (days) to First Investigator-Confirmed Attack					
N (%)	10 (100.0%)			12 (100.0%)	
Number Censored	2			0	
Kaplan-Meier Estimates					
25% (95% CI)	12.0 ( 6.0, 18.0)			8.0 ( 2.0, 12.0)	
Median (95% CI)	18.0 ( 6.0, 74.0)			12.5 ( 2.0, 19.0)	
75% (95% CI)	59.0 ( 16.0, NA)			18.5 ( 12.0, 94.0)	
Hazard Ratio [1]					
SE of Log(Hazard Ratio)	0.591				
95% CI about Hazard Ratio	( 0.241, 1.449)				
p-value	0.250				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg					
N	16			22	
Baseline - Day 28	16(100.0%)	11	71(11.8)	22(100.0%)	20 91( 6.1)
Day 29 - Day 56	4( 25.0%)	12	78(10.9)	2( 9.1%)	21 95( 4.4)
Day 57 - Day 84	3( 18.8%)	14	93( 7.0)	1( 4.5%)	22 100( 4.4)
Day 85 - Day 112	1( 6.3%)	15	100( 7.0)	0( 0.0%)	22 100( 4.4)
Day 113 - Day 140	0( 0.0%)	15	100( 7.0)	0( 0.0%)	22 100( 4.4)
Day 141 - Day 168	0( 0.0%)	15	100( 7.0)	0( 0.0%)	22 100( 4.4)
Day 169 to End of Part 1	0( 0.0%)	15	100( 7.0)	0( 0.0%)	22 100( 4.4)

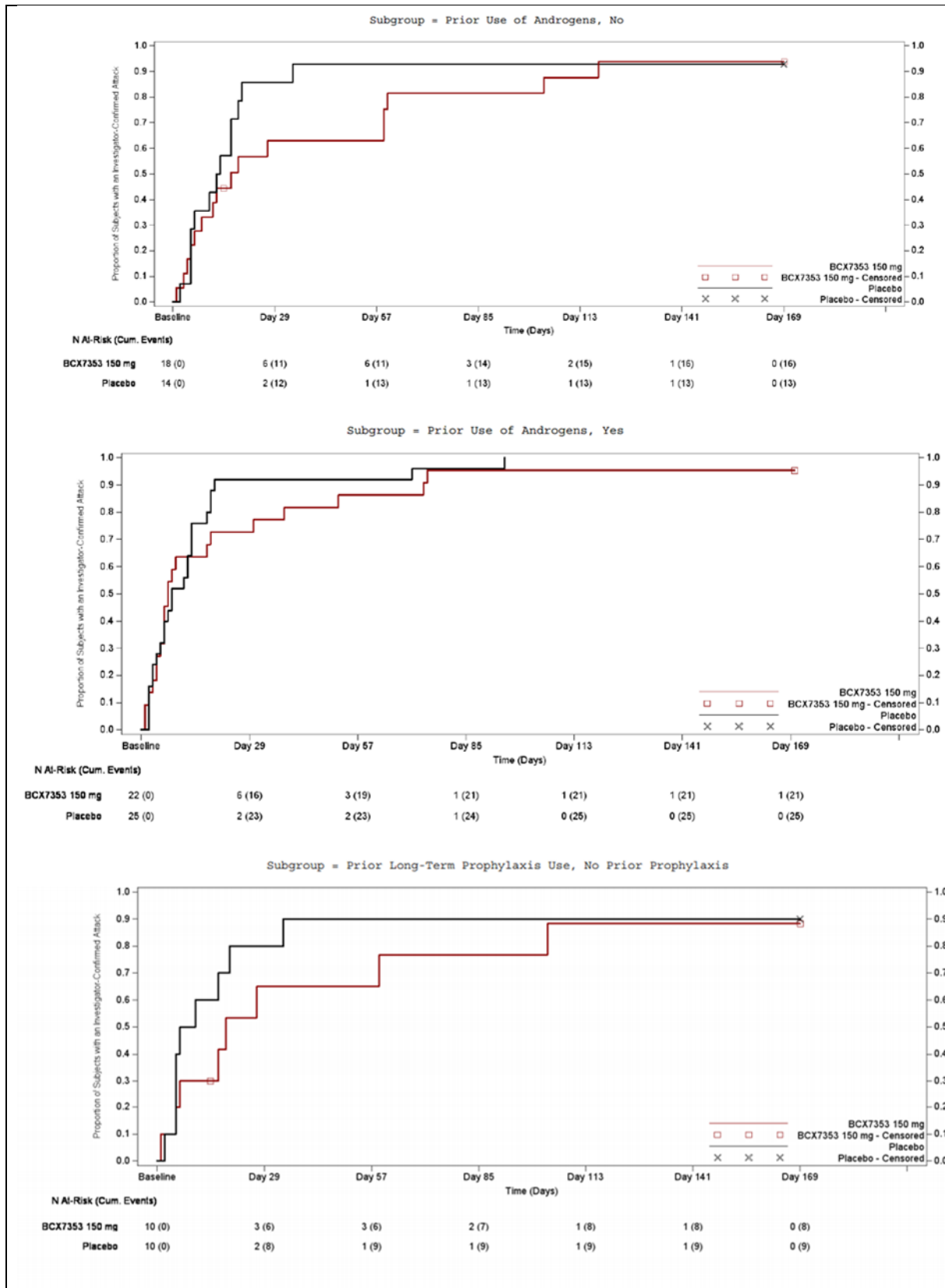
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg					
Time (days) to First Investigator-Confirmed Attack					
N (%)	16 (100.0%)			22 (100.0%)	
Number Censored	1			0	
Kaplan-Meier Estimates					
25% (95% CI)	4.5 ( 1.0, 8.0)			5.0 ( 2.0, 10.0)	
Median (95% CI)	10.0 ( 4.0, 29.0)			11.5 ( 5.0, 16.0)	
75% (95% CI)	29.0 ( 8.0, 102.0)			17.0 ( 12.0, 33.0)	
Hazard Ratio [1]	0.801				
SE of Log(Hazard Ratio)	0.338				
95% CI about Hazard Ratio	( 0.413, 1.554)				
p-value	0.512				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg					
N	24			17	
Baseline - Day 28	24(100.0%)	16	67( 9.6)	17(100.0%)	15
Day 29 - Day 56	8( 33.3%)	18	75( 8.8)	2( 11.8%)	15
Day 57 - Day 84	6( 25.0%)	21	88( 6.8)	2( 11.8%)	15
Day 85 - Day 112	3( 12.5%)	21	88( 6.8)	2( 11.8%)	16
Day 113 - Day 140	3( 12.5%)	22	92( 5.6)	1( 5.9%)	16
Day 141 - Day 168	2( 8.3%)	22	92( 5.6)	1( 5.9%)	16
Day 169 to End of Part 1	1( 4.2%)	22	92( 5.6)	0( 0.0%)	16
					94( 5.7)
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg					
Time (days) to First Investigator-Confirmed Attack					
N (%)	24 (100.0%)			17 (100.0%)	
Number Censored	2			1	
Kaplan-Meier Estimates					
25% (95% CI)	5.5 ( 1.0, 7.0)			5.0 ( 2.0, 8.0)	
Median (95% CI)	10.0 ( 6.0, 37.0)			8.0 ( 5.0, 16.0)	
75% (95% CI)	55.0 ( 18.0, 117.0)			16.0 ( 8.0, 94.0)	
Hazard Ratio [1]	0.719				
SE of Log(Hazard Ratio)	0.331				
95% CI about Hazard Ratio	( 0.376, 1.377)				
p-value	0.320				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No					
N	18			14	
Baseline - Day 28	18(100.0%)	11	63(11.7)	14(100.0%)	12
Day 29 - Day 56	6( 33.3%)	11	63(11.7)	2( 14.3%)	13
Day 57 - Day 84	6( 33.3%)	14	81( 9.6)	1( 7.1%)	13
Day 85 - Day 112	3( 16.7%)	15	88( 8.1)	1( 7.1%)	13
Day 113 - Day 140	2( 11.1%)	16	94( 6.0)	1( 7.1%)	13
Day 141 - Day 168	1( 5.6%)	16	94( 6.0)	1( 7.1%)	13
Day 169 to End of Part 1	0( 0.0%)	16	94( 6.0)	0( 0.0%)	13
					93( 6.9)
Subgroup = Prior Use of Androgens, No					
Time (days) to First Investigator-Confirmed Attack					
N (%)	18 (100.0%)			14 (100.0%)	
Number Censored	2			1	
Kaplan-Meier Estimates					
25% (95% CI)	6.0 ( 1.0, 12.0)			5.0 ( 2.0, 12.0)	
Median (95% CI)	16.0 ( 6.0, 58.0)			12.5 ( 5.0, 18.0)	
75% (95% CI)	58.0 ( 18.0, 117.0)			18.0 ( 12.0, NA)	
Hazard Ratio [1]	0.710				
SE of Log(Hazard Ratio)	0.377				
95% CI about Hazard Ratio	( 0.339, 1.486)				
p-value	0.364				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes					
N	22			25	
Baseline - Day 28	22(100.0%)	16	73( 9.5)	25(100.0%)	23
Day 29 - Day 56	6( 27.3%)	19	86( 7.3)	2( 8.0%)	23
Day 57 - Day 84	3( 13.6%)	21	95( 4.4)	2( 8.0%)	24
Day 85 - Day 112	1( 4.5%)	21	95( 4.4)	1( 4.0%)	25
Day 113 - Day 140	1( 4.5%)	21	95( 4.4)	0( 0.0%)	25
Day 141 - Day 168	1( 4.5%)	21	95( 4.4)	0( 0.0%)	25
Day 169 to End of Part 1	1( 4.5%)	21	95( 4.4)	0( 0.0%)	25
					100( 3.9)
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes					
Time (days) to First Investigator-Confirmed Attack					
N (%)	22 (100.0%)			25 (100.0%)	
Number Censored	1			0	
Kaplan-Meier Estimates					
25% (95% CI)	4.0 ( 1.0, 6.0)			4.0 ( 2.0, 7.0)	
Median (95% CI)	7.0 ( 4.0, 18.0)			8.0 ( 5.0, 13.0)	
75% (95% CI)	29.0 ( 7.0, 74.0)			13.0 ( 11.0, 19.0)	
Hazard Ratio [1]	0.789				
SE of Log(Hazard Ratio)	0.300				
95% CI about Hazard Ratio	( 0.439, 1.420)				
p-value	0.429				

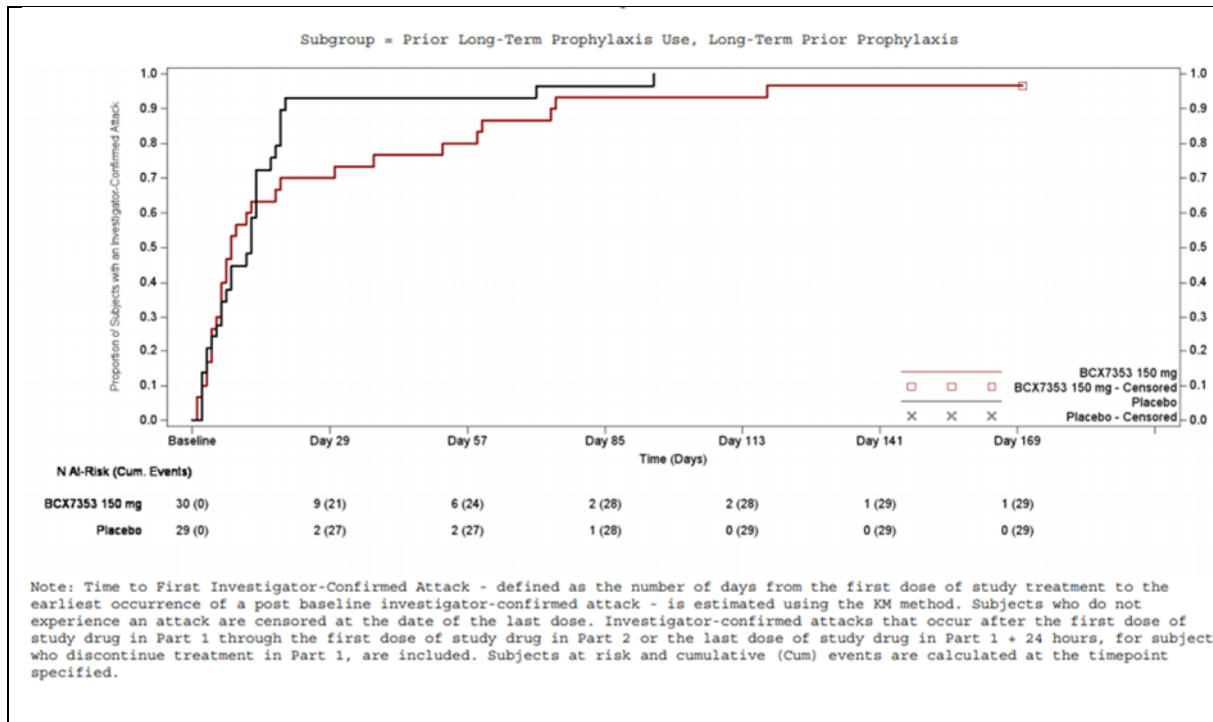
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis						
N	10			10		
Baseline - Day 28	10(100.0%)	6	65(16.0)	10(100.0%)	8	80(12.6)
Day 29 - Day 56	3( 30.0%)	6	65(16.0)	2( 20.0%)	9	90( 9.5)
Day 57 - Day 84	3( 30.0%)	7	77(14.3)	1( 10.0%)	9	90( 9.5)
Day 85 - Day 112	2( 20.0%)	8	88(10.9)	1( 10.0%)	9	90( 9.5)
Day 113 - Day 140	1( 10.0%)	8	88(10.9)	1( 10.0%)	9	90( 9.5)
Day 141 - Day 168	1( 10.0%)	8	88(10.9)	1( 10.0%)	9	90( 9.5)
Day 169 to End of Part 1	0( 0.0%)	8	88(10.9)	0( 0.0%)	9	90( 9.5)
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis						
Time (days) to First Investigator-Confirmed Attack						
N (%)	10 (100.0%)			10 (100.0%)		
Number Censored	2			1		
Kaplan-Meier Estimates						
25% (95% CI)	6.0 ( 1.0, 18.0)			5.0 ( 2.0, 10.0)		
Median (95% CI)	18.0 ( 1.0, 102.0)			8.0 ( 2.0, 19.0)		
75% (95% CI)	58.0 ( 16.0, NA)			19.0 ( 6.0, NA)		
Hazard Ratio [1]						
SE of Log(Hazard Ratio)	0.616			0.487		
95% CI about Hazard Ratio	( 0.237, 1.601)					
p-value	0.320					
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis						
N	30			29		
Baseline - Day 28	30(100.0%)	21	70( 8.4)	29(100.0%)	27	93( 4.7)
Day 29 - Day 56	9( 30.0%)	24	80( 7.3)	2( 6.9%)	27	93( 4.7)
Day 57 - Day 84	6( 20.0%)	28	93( 4.6)	2( 6.9%)	28	97( 3.4)
Day 85 - Day 112	2( 6.7%)	28	93( 4.6)	1( 3.4%)	29	100( 3.4)
Day 113 - Day 140	2( 6.7%)	29	97( 3.3)	0( 0.0%)	29	100( 3.4)
Day 141 - Day 168	1( 3.3%)	29	97( 3.3)	0( 0.0%)	29	100( 3.4)
Day 169 to End of Part 1	1( 3.3%)	29	97( 3.3)	0( 0.0%)	29	100( 3.4)
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis						
Time (days) to First Investigator-Confirmed Attack						
N (%)	30 (100.0%)			29 (100.0%)		
Number Censored	1			0		
Kaplan-Meier Estimates						
25% (95% CI)	4.0 ( 2.0, 6.0)			5.0 ( 2.0, 8.0)		
Median (95% CI)	8.0 ( 6.0, 18.0)			12.0 ( 6.0, 13.0)		
75% (95% CI)	37.0 ( 11.0, 73.0)			16.0 ( 12.0, 18.0)		
Hazard Ratio [1]						
SE of Log(Hazard Ratio)	0.768			0.269		
95% CI about Hazard Ratio	( 0.453, 1.302)					
p-value	0.327					
<p>Note: The number at risk is the number present at the time point listed. The K-M estimates of the percentiles represent the number of days to the event for 25%, 50% or 75% of subjects using the Kaplan-Meier method. Estimates are marked as NA if the percentiles were not reached during the study. Time to First Investigator-Confirmed Attack - defined as the number of days from the first dose of study treatment to the earliest occurrence of a post baseline investigator-confirmed attack - is estimated using the KM method. Subjects who do not experience an attack are censored at the date of the last dose. Investigator-confirmed attacks that occur after the first dose of study drug in Part 1 through the first dose of study drug in Part 2 or the last dose of study drug in Part 1 + 24 hours, for subjects who discontinue treatment in Part 1, are included. Subjects at risk are calculated at the beginning of the interval and cumulative (Cum) events, KM%, and SE are calculated at the end of the interval.</p> <p>[1] The hazard ratio and related statistics are estimated using a Cox proportional hazard model. For the Overall model, treatment is included as a fixed effect. For the subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level as a fixed effect and treatment * subgroup level as an interaction term.</p>						











Anhang 4-G-Abbildung 4-42: (Subgruppenanalyse) Zeit bis zur ersten bestätigten HAE-Attacke (ITT Population; Kaplan Meier Kurven)

Anhang 4-G-Tabelle 4-35: (Subgruppenanalyse) Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen (ITT Population)

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Subgroup = Region, North America		
N	27	28
Number of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks		
N (%)	27 (100.0%)	27 (96.4%)
Mean	19.1	27.2
SD	23.97	22.84
Median	8.0	20.0
Min	0	0
Max	88	79
Subgroup = Region, North America		
Proportion of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks [1]		
N (%)	27 (100.0%)	27 (96.4%)
Mean	0.124	0.177
SD	0.1438	0.1331
Median	0.056	0.124
Min	0.00	0.00
Max	0.52	0.47
Statistical Analysis [2]		
LS Mean	0.119	0.177
Standard Error	0.0247	0.0246
LS Mean Difference from Placebo	-0.058	
SE of LS Mean Difference from Placebo	0.0349	
95% CI	-0.127, 0.012	
p-value	0.101	

Subgroup = Region, Europe		
N	13	12
Number of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks		
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	20.0	33.8
SD	16.04	27.80
Median	16.0	22.5
Min	0	3
Max	56	84
Subgroup = Region, Europe		
Proportion of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks [1]		
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	0.118	0.231
SD	0.0953	0.1702
Median	0.095	0.164
Min	0.00	0.02
Max	0.33	0.50
Statistical Analysis [2]		
LS Mean	0.120	0.242
Standard Error	0.0355	0.0371
LS Mean Difference from Placebo	-0.122	
SE of LS Mean Difference from Placebo	0.0513	
95% CI	-0.225, -0.020	
p-value	0.020	
Subgroup = Sex, Male		
N	17	13
Number of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks		
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)
Mean	12.9	34.6
SD	17.72	26.38
Median	5.0	21.0
Min	0	5
Max	59	84
Subgroup = Sex, Male		
Proportion of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks [1]		
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)
Mean	0.094	0.227
SD	0.1141	0.1467
Median	0.030	0.173
Min	0.00	0.03
Max	0.35	0.50
Statistical Analysis [2]		
LS Mean	0.105	0.231
Standard Error	0.0313	0.0356
LS Mean Difference from Placebo	-0.126	
SE of LS Mean Difference from Placebo	0.0474	
95% CI	-0.220, -0.032	
p-value	0.010	
Subgroup = Sex, Female		
N	23	27
Number of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks		
N (%)	23 (100.0%)	26 (96.3%)
Mean	24.2	26.5
SD	23.13	23.24
Median	15.0	20.5
Min	0	0
Max	88	79
Subgroup = Sex, Female		
Proportion of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks [1]		
N (%)	23 (100.0%)	26 (96.3%)
Mean	0.143	0.178
SD	0.1373	0.1448
Median	0.089	0.127
Min	0.00	0.00
Max	0.52	0.47
Statistical Analysis [2]		
LS Mean	0.130	0.180
Standard Error	0.0271	0.0252
LS Mean Difference from Placebo	-0.050	
SE of LS Mean Difference from Placebo	0.0370	
95% CI	-0.124, 0.024	
p-value	0.184	

Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month		
N	30	27
Number of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks		
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)
Mean	24.1	35.1
SD	22.72	26.25
Median	14.5	23.0
Min	0	0
Max	88	84
Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month		
Proportion of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks [1]		
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)
Mean	0.151	0.233
SD	0.1357	0.1516
Median	0.092	0.170
Min	0.00	0.00
Max	0.52	0.50
Statistical Analysis [2]		
LS Mean	0.139	0.224
Standard Error	0.0250	0.0253
LS Mean Difference from Placebo	-0.085	
SE of LS Mean Difference from Placebo	0.0337	
95% CI	-0.152, -0.018	
p-value	0.014	
Subgroup = Baseline Attack Rate, $< 2$ attacks/month		
N	10	12
Number of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks		
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	5.1	15.8
SD	6.23	11.34
Median	4.0	16.5
Min	0	1
Max	21	38
Subgroup = Baseline Attack Rate, $< 2$ attacks/month		
Proportion of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks [1]		
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	0.035	0.107
SD	0.0366	0.0816
Median	0.027	0.107
Min	0.00	0.01
Max	0.12	0.25
Statistical Analysis [2]		
LS Mean	0.067	0.132
Standard Error	0.0466	0.0413
LS Mean Difference from Placebo	-0.065	
SE of LS Mean Difference from Placebo	0.0545	
95% CI	-0.174, 0.043	
p-value	0.236	
Subgroup = Weight Category, $< 78.96$ kg		
Proportion of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks [1]		
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)
Mean	0.105	0.178
SD	0.0882	0.1273
Median	0.080	0.133
Min	0.00	0.01
Max	0.33	0.43
Statistical Analysis [2]		
LS Mean	0.106	0.189
Standard Error	0.0324	0.0278
LS Mean Difference from Placebo	-0.083	
SE of LS Mean Difference from Placebo	0.0426	
95% CI	-0.168, 0.002	
p-value	0.056	
Subgroup = Weight Category, $< 78.96$ kg		
N	16	22
Number of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks		
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)
Mean	17.1	24.4
SD	15.32	19.54
Median	13.5	19.0
Min	0	1
Max	56	68

Subgroup = Weight Category, $\geq$ 78.96 kg		
N	24	17
Number of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks		
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)
Mean	20.9	35.5
SD	25.00	28.75
Median	8.5	26.0
Min	0	0
Max	88	84
Subgroup = Weight Category, $\geq$ 78.96 kg		
Proportion of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks [1]		
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)
Mean	0.134	0.214
SD	0.1506	0.1678
Median	0.068	0.170
Min	0.00	0.00
Max	0.52	0.50
Statistical Analysis [2]		
LS Mean	0.128	0.207
Standard Error	0.0265	0.0315
LS Mean Difference from Placebo	-0.079	
SE of LS Mean Difference from Placebo	0.0411	
95% CI	-0.161, 0.003	
p-value	0.059	
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
N	18	14
Number of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks		
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)
Mean	16.3	22.3
SD	20.45	22.29
Median	9.5	17.0
Min	0	0
Max	88	84
Subgroup = Prior Use of Androgens, No		
Proportion of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks [1]		
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)
Mean	0.097	0.148
SD	0.1217	0.1348
Median	0.056	0.109
Min	0.00	0.00
Max	0.52	0.50
Statistical Analysis [2]		
LS Mean	0.105	0.155
Standard Error	0.0302	0.0342
LS Mean Difference from Placebo	-0.051	
SE of LS Mean Difference from Placebo	0.0455	
95% CI	-0.141, 0.040	
p-value	0.269	
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
N	22	25
Number of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks		
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)
Mean	21.9	33.1
SD	22.49	24.94
Median	13.5	23.0
Min	0	3
Max	81	80
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes		
Proportion of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks [1]		
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)
Mean	0.143	0.220
SD	0.1335	0.1474
Median	0.083	0.156
Min	0.00	0.02
Max	0.48	0.47
Statistical Analysis [2]		
LS Mean	0.132	0.220
Standard Error	0.0274	0.0255
LS Mean Difference from Placebo	-0.088	
SE of LS Mean Difference from Placebo	0.0375	
95% CI	-0.163, -0.014	
p-value	0.021	

Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
N	10	10
Number of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks		
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)
Mean	8.8	22.0
SD	9.05	24.22
Median	6.0	17.0
Min	0	0
Max	25	84
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis		
Proportion of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks [1]		
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)
Mean	0.057	0.153
SD	0.0510	0.1470
Median	0.051	0.109
Min	0.00	0.00
Max	0.15	0.50
Statistical Analysis [2]		
LS Mean	0.083	0.155
Standard Error	0.0413	0.0404
LS Mean Difference from Placebo	-0.072	
SE of LS Mean Difference from Placebo	0.0577	
95% CI	-0.187, 0.043	
p-value	0.214	
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
N	30	29
Number of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks		
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)
Mean	22.9	31.7
SD	23.35	24.24
Median	14.0	22.0
Min	0	3
Max	88	80
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis		
Proportion of Days with Angioedema Symptoms from Investigator-Confirmed Attacks [1]		
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)
Mean	0.144	0.208
SD	0.1398	0.1447
Median	0.083	0.154
Min	0.00	0.02
Max	0.52	0.47
Statistical Analysis [2]		
LS Mean	0.132	0.211
Standard Error	0.0237	0.0238
LS Mean Difference from Placebo	-0.079	
SE of LS Mean Difference from Placebo	0.0336	
95% CI	-0.146, -0.012	
p-value	0.021	

Anhang 4-G-Tabelle 4-36: (Subgruppenanalyse) EQ-5D VAS (ITT Population)

Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Region, North America				
N	27	28	27	28
Baseline [1]				
N (%)	27 (100.0%)	27 (96.4%)		
Mean	81.1	82.7		
SD	13.85	10.31		
Median	85.0	80.0		
Min	43	55		
Max	100	100		
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Region, North America				
Week 4				
N (%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Mean	84.2	83.8	3.5	1.1
SD	13.33	11.69	13.78	12.40
Median	88.0	85.0	5.0	0.0
Min	50	40	-50	-40
Max	100	100	30	34
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.7	0.5
Standard Error			2.14	2.05
LS Mean Difference from Placebo			1.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.96	
95% CI			-4.7, 7.1	
p-value			0.684	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Region, North America				
Week 8				
N (%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Mean	86.9	87.5	6.2	4.8
SD	10.98	8.22	8.79	10.52
Median	90.0	90.0	5.0	0.0
Min	50	65	-10	-20
Max	100	100	30	39
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			4.1	4.2
Standard Error			1.78	1.70
LS Mean Difference from Placebo			0.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.45	
95% CI			-4.7, 5.1	
p-value			0.940	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Region, North America				
Week 12				
N (%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Mean	85.3	85.4	4.5	2.7
SD	16.06	11.01	15.16	12.10
Median	85.0	85.0	5.0	0.0
Min	60	60	-36	-25
Max	100	100	40	41
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.7	2.1
Standard Error			2.23	2.13
LS Mean Difference from Placebo			0.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.08	
95% CI			-5.5, 5.8	
p-value			0.632	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Region, North America				
Week 18				
N (%)	25 (92.6%)	26 (92.9%)	25 (92.6%)	26 (92.9%)
Mean	83.4	85.5	2.6	3.5
SD	14.80	10.00	18.29	12.23
Median	90.0	95.0	5.0	0.0
Min	45	70	-55	-15
Max	100	100	10	10
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.9	2.6
Standard Error			2.41	2.34
LS Mean Difference from Placebo			-1.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.36	
95% CI			-8.4, 5.0	
p-value			0.603	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Region, North America				
Week 24				
N (%)	25 (92.6%)	26 (92.9%)	25 (92.6%)	26 (92.9%)
Mean	87.0	85.3	6.2	4.3
SD	9.94	12.69	13.61	13.84
Median	90.0	90.0	5.0	4.0
Min	60	50	-20	-30
Max	100	100	40	40
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			4.4	3.4
Standard Error			2.23	2.17
LS Mean Difference from Placebo			1.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.11	
95% CI			-5.1, 7.2	
p-value			0.736	

Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Region, Europe				
N	13	12	13	12
Baseline [1]				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	86.5	90.9		
SD	8.99	9.97		
Median	90.0	95.0		
Min	70	70		
Max	100	100		
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Region, Europe				
Week 4				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	87.8	87.8	1.2	-3.2
SD	5.56	10.35	12.70	7.41
Median	90.0	90.0	5.0	0.0
Min	70	70	-30	-18
Max	100	100	16	5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.9	1.2
Standard Error			2.95	3.12
LS Mean Difference from Placebo			1.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.27	
95% CI			-6.8, 10.3	
p-value			0.684	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Region, Europe				
Week 8				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	85.3	81.7	-1.2	-8.8
SD	13.86	8.53	11.71	12.96
Median	90.0	80.0	0.0	-5.0
Min	50	70	-30	-28
Max	100	99	10	10
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.5	-4.9
Standard Error			2.45	2.70
LS Mean Difference from Placebo			5.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.62	
95% CI			-1.8, 12.6	
p-value			0.141	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Region, Europe				
Week 12				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	86.2	89.1	-0.4	-1.5
SD	14.46	6.25	17.85	11.16
Median	90.0	90.0	5.0	0.0
Min	40	75	-65	-23
Max	100	100	20	15
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.3	2.5
Standard Error			3.08	3.37
LS Mean Difference from Placebo			-1.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.54	
95% CI			-10.2, 7.9	
p-value			0.803	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Region, Europe				
Week 18				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	83.8	88.9	-2.7	-0.7
SD	11.39	10.90	10.92	15.31
Median	85.0	92.5	0.0	0.5
Min	60	65	-20	-33
Max	100	100	15	20
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.0	2.5
Standard Error			3.34	3.74
LS Mean Difference from Placebo			-3.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.99	
95% CI			-13.4, 6.5	
p-value			0.491	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Region, Europe				
Week 24				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	84.2	89.7	-2.3	0.1
SD	13.52	10.42	10.13	15.89
Median	85.0	92.5	0.0	0.0
Min	45	66	-25	-32
Max	100	100	15	20
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-0.6	3.1
Standard Error			3.09	3.50
LS Mean Difference from Placebo			-3.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.64	
95% CI			-12.9, 5.6	
p-value			0.432	



Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Sex, Male				
N	17	13	17	13
Baseline [1]				
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)		
Mean	79.7	86.3		
SD	12.81	9.07		
Median	80.0	85.0		
Min	50	70		
Max	100	100		
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Sex, Male				
Week 4				
N (%)	16 (94.1%)	13 (100.0%)	16 (94.1%)	13 (100.0%)
Mean	85.3	82.5	6.5	-3.8
SD	9.98	14.79	8.98	11.42
Median	87.5	83.0	5.0	0.0
Min	60	40	-5	-40
Max	100	100	30	5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			4.4	-2.1
Standard Error			2.55	2.92
LS Mean Difference from Placebo			6.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.95	
95% CI			-1.4, 14.4	
p-value			0.104	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Sex, Male				
Week 8				
N (%)	16 (94.1%)	13 (100.0%)	16 (94.1%)	13 (100.0%)
Mean	86.5	83.3	7.1	-3.0
SD	8.60	9.16	9.32	10.67
Median	80.0	80.0	5.0	0.0
Min	70	65	-10	-20
Max	100	98	30	10
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			4.6	-1.4
Standard Error			2.33	2.55
LS Mean Difference from Placebo			5.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.47	
95% CI			-1.0, 12.9	
p-value			0.092	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Sex, Male				
Week 12				
N (%)	16 (94.1%)	13 (100.0%)	16 (94.1%)	13 (100.0%)
Mean	85.9	85.7	6.5	0.4
SD	10.01	7.89	14.56	8.95
Median	89.5	85.0	5.0	0.0
Min	60	70	-35	-15
Max	100	100	40	15
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			4.0	2.0
Standard Error			2.78	3.05
LS Mean Difference from Placebo			1.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.14	
95% CI			-6.3, 10.2	
p-value			0.543	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Sex, Male				
Week 18				
N (%)	16 (94.1%)	11 (84.6%)	16 (94.1%)	11 (84.6%)
Mean	87.8	84.7	8.4	0.5
SD	8.60	9.63	12.19	10.20
Median	89.0	87.0	5.0	0.0
Min	67	70	-13	-15
Max	100	95	40	20
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			5.8	1.9
Standard Error			2.91	3.39
LS Mean Difference from Placebo			3.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.47	
95% CI			-5.0, 12.8	
p-value			0.392	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Sex, Male				
Week 24				
N (%)	16 (94.1%)	11 (84.6%)	16 (94.1%)	11 (84.6%)
Mean	88.3	90.3	8.9	6.5
SD	5.86	8.30	11.56	9.72
Median	87.5	95.0	5.0	5.0
Min	80	75	-5	-10
Max	100	100	40	20
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			6.3	6.9
Standard Error			2.76	3.22
LS Mean Difference from Placebo			0.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.25	
95% CI			8.9, 8.0	
p-value			0.915	

Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Sex, Female				
N	23	27	23	27
Baseline [1]				
N (%)	23 (100.0%)	26 (96.3%)		
Mean	85.2	84.7		
SD	13.25	11.68		
Median	85.0	80.0		
Min	43	55		
Max	100	100		
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Sex, Female				
Week 4				
N (%)	22 (95.7%)	25 (96.3%)	22 (95.7%)	26 (96.3%)
Mean	84.8	85.2	-0.4	1.6
SD	13.72	9.21	15.16	10.84
Median	90.0	90.0	3.5	0.0
Min	50	70	-50	-18
Max	100	100	20	34
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.4	2.2
Standard Error			2.26	2.06
LS Mean Difference from Placebo			-1.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.06	
95% CI			-7.9, 4.3	
p-value			0.562	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Sex, Female				
Week 8				
N (%)	22 (95.7%)	25 (92.6%)	22 (95.7%)	25 (92.6%)
Mean	86.3	87.1	1.1	2.9
SD	13.99	8.20	10.52	13.46
Median	90.0	90.0	3.0	0.0
Min	50	70	-30	-28
Max	100	100	15	39
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.9	3.1
Standard Error			1.98	1.84
LS Mean Difference from Placebo			-1.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.71	
95% CI			-6.7, 4.1	
p-value			0.635	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Sex, Female				
Week 12				
N (%)	22 (95.7%)	25 (92.6%)	22 (95.7%)	25 (92.6%)
Mean	85.4	86.3	0.2	2.1
SD	13.52	11.00	16.90	13.23
Median	90.0	90.0	5.0	0.0
Min	40	60	-55	-25
Max	100	100	22	41
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.9	2.3
Standard Error			2.37	2.20
LS Mean Difference from Placebo			-1.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.23	
95% CI			-7.8, 5.1	
p-value			0.669	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Sex, Female				
Week 16				
N (%)	22 (95.7%)	25 (92.6%)	22 (95.7%)	25 (92.6%)
Mean	80.5	87.2	-4.7	2.9
SD	15.77	10.57	16.75	14.29
Median	85.0	85.0	0.0	0.0
Min	45	65	-55	-23
Max	100	100	18	40
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.9	3.0
Standard Error			2.48	2.29
LS Mean Difference from Placebo			-7.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.37	
95% CI			-13.7, -0.2	
p-value			0.043	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Sex, Female				
Week 24				
N (%)	22 (95.7%)	25 (92.6%)	22 (95.7%)	25 (92.6%)
Mean	84.4	85.9	-0.8	1.6
SD	13.76	13.31	12.78	15.90
Median	85.5	90.0	0.0	0.0
Min	45	50	-25	-32
Max	100	100	27	46
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.0	1.9
Standard Error			2.35	2.18
LS Mean Difference from Placebo			-1.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.21	
95% CI			-8.3, 4.5	
p-value			0.558	

YOUR HEALTH TODAY				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
N	30	27	30	27
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)		
Mean	81.1	85.2		
SD	13.65	11.52		
Median	82.5	85.0		
Min	43	55		
Max	100	100		
YOUR HEALTH TODAY				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)
Mean	83.1	85.4	2.1	0.2
SD	12.89	12.50	14.70	12.64
Median	85.0	90.0	5.0	0.0
Min	50	40	-50	-40
Max	100	100	30	34
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.1	1.0
Standard Error			2.02	2.05
LS Mean Difference from Placebo			-0.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.82	
95% CI			-6.5, 4.7	
p-value			0.752	
YOUR HEALTH TODAY				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	84.6	87.5	3.6	2.7
SD	12.76	8.55	11.70	12.43
Median	90.0	90.0	5.0	0.0
Min	50	65	-30	-20
Max	100	100	30	39
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.6	3.2
Standard Error			1.78	1.82
LS Mean Difference from Placebo			-1.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.47	
95% CI			-6.6, 3.3	
p-value			0.510	
YOUR HEALTH TODAY				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	84.7	87.5	3.7	2.7
SD	12.11	10.42	16.90	12.50
Median	89.0	90.0	5.0	0.0
Min	40	60	-55	-25
Max	100	100	40	41
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.7	3.2
Standard Error			2.10	2.17
LS Mean Difference from Placebo			-1.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.96	
95% CI			-7.4, 4.4	
p-value			0.618	
YOUR HEALTH TODAY				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	80.7	88.2	-0.3	4.6
SD	13.99	9.35	18.30	11.68
Median	85.0	90.0	5.0	3.0
Min	45	70	-55	-15
Max	100	100	40	40
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.4	4.4
Standard Error			2.19	2.32
LS Mean Difference from Placebo			-6.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.13	
95% CI			-13.0, -0.5	
p-value			0.035	
YOUR HEALTH TODAY				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	84.1	88.3	3.1	4.7
SD	11.90	12.67	14.70	14.14
Median	85.0	90.0	5.0	2.5
Min	45	50	-25	-30
Max	100	100	40	40
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.1	4.2
Standard Error			2.12	2.26
LS Mean Difference from Placebo			-3.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.04	
95% CI			-9.2, 2.9	
p-value			0.304	

Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
N	10	12	10	12
<b>Baseline [1]</b>				
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	88.0	85.3		
SD	7.15	9.38		
Median	87.5	80.0		
Min	80	70		
Max	100	100		
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
<b>Week 4</b>				
N (%)	9 (90.0%)	12 (100.0%)	9 (90.0%)	12 (100.0%)
Mean	92.9	84.2	4.5	-1.1
SD	4.48	8.46	7.45	7.29
Median	95.0	80.0	0.0	0.0
Min	85	70	-5	-18
Max	100	95	16	10
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			8.2	0.4
Standard Error			3.74	3.21
LS Mean Difference from Placebo			7.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.53	
95% CI			-1.4, 17.0	
p-value			0.096	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
<b>Week 8</b>				
N (%)	9 (90.0%)	12 (100.0%)	9 (90.0%)	12 (100.0%)
Mean	92.0	82.1	3.7	-3.2
SD	5.98	7.82	4.12	13.02
Median	90.0	80.0	4.0	0.0
Min	80	70	0	-26
Max	100	95	10	15
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			7.3	-1.7
Standard Error			3.32	2.83
LS Mean Difference from Placebo			9.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.02	
95% CI			1.0, 17.0	
p-value			0.028	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
<b>Week 12</b>				
N (%)	9 (90.0%)	12 (100.0%)	9 (90.0%)	12 (100.0%)
Mean	88.3	84.2	0.0	-1.1
SD	11.99	8.75	13.46	10.29
Median	90.0	80.0	5.0	0.0
Min	60	70	-35	-23
Max	100	100	10	10
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			3.6	0.4
Standard Error			3.88	3.22
LS Mean Difference from Placebo			3.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.82	
95% CI			-6.4, 12.8	
p-value			0.503	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
<b>Week 18</b>				
N (%)	9 (90.0%)	12 (100.0%)	9 (90.0%)	12 (100.0%)
Mean	92.9	82.9	4.6	-2.3
SD	6.25	11.37	4.42	14.92
Median	95.0	80.0	5.0	0.0
Min	83	65	0	-33
Max	100	100	15	20
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			8.2	-0.9
Standard Error			4.02	3.45
LS Mean Difference from Placebo			9.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.02	
95% CI			-1.0, 19.1	
p-value			0.076	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
<b>Week 24</b>				
N (%)	9 (90.0%)	12 (100.0%)	9 (90.0%)	12 (100.0%)
Mean	92.2	85.2	3.9	-0.1
SD	5.07	10.97	5.46	14.79
Median	95.0	82.5	5.0	1.5
Min	85	66	-5	-32
Max	100	100	15	20
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			7.5	1.4
Standard Error			3.92	3.36
LS Mean Difference from Placebo			6.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.87	
95% CI			-3.6, 15.8	
p-value			0.212	

Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
N	16	22	16	22
Baseline [1]				
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)		
Mean	87.6	87.1		
SD	9.00	11.73		
Median	90.0	85.0		
Min	70	55		
Max	100	100		
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	15 (93.8%)	22 (100.0%)	15 (93.8%)	22 (100.0%)
Mean	88.6	86.2	0.8	-0.9
SD	9.24	9.88	12.14	10.44
Median	90.0	87.0	5.0	0.0
Min	70	70	-30	-18
Max	100	100	20	34
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			3.4	1.3
Standard Error			2.75	2.29
LS Mean Difference from Placebo			2.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.57	
95% CI			-5.0, 9.2	
p-value			0.550	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	15 (93.8%)	21 (95.5%)	15 (93.8%)	21 (95.5%)
Mean	87.3	84.9	-0.5	-1.8
SD	13.44	9.75	11.73	14.56
Median	90.0	85.0	0.0	0.0
Min	50	65	-30	-28
Max	100	100	14	39
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.1	0.0
Standard Error			2.42	2.05
LS Mean Difference from Placebo			2.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.15	
95% CI			-4.2, 8.3	
p-value			0.516	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	15 (93.8%)	21 (95.5%)	15 (93.8%)	21 (95.5%)
Mean	87.5	86.8	-0.3	0.1
SD	14.63	10.13	17.25	13.34
Median	90.0	90.0	5.0	0.0
Min	40	60	-55	-25
Max	100	100	20	41
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.3	1.9
Standard Error			2.86	2.42
LS Mean Difference from Placebo			0.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.73	
95% CI			-7.0, 7.9	
p-value			0.912	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	15 (93.8%)	20 (90.9%)	15 (93.8%)	20 (90.9%)
Mean	84.5	85.7	-2.9	-0.4
SD	13.50	10.35	12.03	14.17
Median	90.0	85.0	0.0	0.0
Min	60	65	-20	-33
Max	100	100	15	40
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-0.3	0.9
Standard Error			3.10	2.65
LS Mean Difference from Placebo			-1.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.06	
95% CI			-9.3, 6.9	
p-value			0.766	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	15 (93.8%)	20 (90.9%)	15 (93.8%)	20 (90.9%)
Mean	85.9	86.5	-1.9	0.4
SD	15.58	12.83	11.19	15.85
Median	90.0	90.0	0.0	0.0
Min	45	50	-25	-32
Max	100	100	13	40
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.7	1.5
Standard Error			2.88	2.48
LS Mean Difference from Placebo			-0.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.79	
95% CI			-8.4, 6.7	
p-value			0.617	

Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
N	24	17	24	17
Baseline [1]				
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)		
Mean	79.7	82.8		
SD	13.83	9.18		
Median	80.0	80.0		
Min	43	70		
Max	100	100		
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	23 (95.8%)	17 (100.0%)	23 (95.8%)	17 (100.0%)
Mean	83.4	83.4	4.0	0.6
SD	13.52	13.06	14.11	12.36
Median	87.0	90.0	5.0	0.0
Min	50	40	-50	-40
Max	100	95	30	15
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.2	0.0
Standard Error			2.24	2.50
LS Mean Difference from Placebo			1.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.41	
95% CI			-5.5, 8.0	
p-value			0.725	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Weight Category, > 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	23 (95.8%)	17 (100.0%)	23 (95.8%)	17 (100.0%)
Mean	85.8	85.9	6.3	4.2
SD	11.02	7.09	8.56	9.48
Median	90.0	85.0	5.0	5.0
Min	50	75	-10	-20
Max	100	98	30	20
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			3.6	3.6
Standard Error			1.96	2.26
LS Mean Difference from Placebo			0.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.98	
95% CI			-5.3, 6.0	
p-value			0.962	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Weight Category, > 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	23 (95.8%)	17 (100.0%)	23 (95.8%)	17 (100.0%)
Mean	84.3	86.0	4.9	3.2
SD	10.12	9.97	15.29	9.79
Median	89.0	90.0	5.0	3.0
Min	60	60	-35	-15
Max	100	100	40	20
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.2	2.6
Standard Error			2.32	2.68
LS Mean Difference from Placebo			-0.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.53	
95% CI			-7.5, 6.6	
p-value			0.895	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	23 (95.8%)	16 (94.1%)	23 (95.8%)	16 (94.1%)
Mean	82.7	87.3	3.2	5.6
SD	13.59	10.31	18.26	11.09
Median	85.0	90.0	5.0	5.0
Min	45	70	-55	-15
Max	100	100	40	20
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.5	4.6
Standard Error			2.51	2.96
LS Mean Difference from Placebo			-4.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.87	
95% CI			-11.8, 3.6	
p-value			0.202	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	23 (95.8%)	16 (94.1%)	23 (95.8%)	16 (94.1%)
Mean	86.1	88.2	6.7	6.5
SD	7.46	11.40	13.25	11.79
Median	85.0	92.5	5.0	7.5
Min	70	60	-20	-20
Max	98	100	40	20
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			4.0	5.4
Standard Error			2.34	2.75
LS Mean Difference from Placebo			-1.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.60	
95% CI			-8.6, 5.7	
p-value			0.688	

Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
N	18	14	18	14
Baseline [1]				
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)		
Mean	87.6	84.4		
SD	9.52	9.72		
Median	89.5	81.0		
Min	55	70		
Max	100	100		
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 4				
N (%)	17 (94.4%)	14 (100.0%)	17 (94.4%)	14 (100.0%)
Mean	86.1	85.2	-1.6	0.8
SD	13.23	9.32	17.02	5.83
Median	90.0	84.0	2.0	0.0
Min	50	70	-50	-5
Max	100	100	20	15
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.9	1.3
Standard Error			2.60	2.85
LS Mean Difference from Placebo			-0.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.85	
95% CI			-8.0, 7.4	
p-value			0.934	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 8				
N (%)	17 (94.4%)	14 (100.0%)	17 (94.4%)	14 (100.0%)
Mean	87.6	84.9	-0.1	0.4
SD	9.80	9.53	9.57	10.40
Median	90.0	82.5	0.0	0.0
Min	70	65	-30	-20
Max	100	100	14	15
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.5	0.9
Standard Error			2.29	2.51
LS Mean Difference from Placebo			1.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.39	
95% CI			-5.2, 8.3	
p-value			0.645	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 12				
N (%)	17 (94.4%)	14 (100.0%)	17 (94.4%)	14 (100.0%)
Mean	86.7	86.0	1.0	2.4
SD	8.98	9.53	10.20	8.91
Median	89.0	85.0	2.0	0.0
Min	70	70	-30	-15
Max	100	100	9	20
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.5	2.8
Standard Error			2.60	2.95
LS Mean Difference from Placebo			-1.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.98	
95% CI			-9.2, 6.5	
p-value			0.744	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 18				
N (%)	17 (94.4%)	13 (92.9%)	17 (94.4%)	13 (92.9%)
Mean	84.5	84.8	-3.2	1.5
SD	13.98	10.52	16.57	10.28
Median	85.0	85.0	0.0	0.0
Min	45	70	-55	-15
Max	100	100	15	20
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-0.6	1.6
Standard Error			2.92	3.28
LS Mean Difference from Placebo			-2.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.38	
95% CI			-11.0, 6.5	
p-value			0.607	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 24				
N (%)	17 (94.4%)	13 (92.9%)	17 (94.4%)	13 (92.9%)
Mean	88.5	88.8	0.8	5.6
SD	6.00	9.39	8.65	8.26
Median	86.0	90.0	0.0	5.0
Min	80	75	-20	-10
Max	100	100	17	20
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			3.3	5.7
Standard Error			2.73	3.07
LS Mean Difference from Placebo			-2.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.10	
95% CI			-10.6, 5.8	
p-value			0.556	

Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
N	22	25	22	25
Baseline [1]				
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)		
Mean	79.0	85.6		
SD	13.49	11.51		
Median	80.0	85.0		
Min	43	55		
Max	95	100		
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 4				
N (%)	21 (95.5%)	25 (100.0%)	21 (95.5%)	25 (100.0%)
Mean	84.0	84.8	5.2	-0.8
SD	11.51	12.47	9.15	13.37
Median	90.0	90.0	5.0	0.0
Min	50	40	-5	-40
Max	96	100	30	34
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			3.0	0.5
Standard Error			2.36	2.13
LS Mean Difference from Placebo			2.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.20	
95% CI			-3.6, 9.9	
p-value			0.425	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 8				
N (%)	21 (95.5%)	24 (96.0%)	21 (95.5%)	24 (96.0%)
Mean	85.3	86.4	5.6	1.1
SD	13.48	8.16	9.90	14.14
Median	90.0	95.0	7.0	0.0
Min	50	70	-20	-28
Max	99	100	30	39
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			3.5	2.0
Standard Error			2.08	1.91
LS Mean Difference from Placebo			1.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.85	
95% CI			-4.2, 7.1	
p-value			0.615	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 12				
N (%)	21 (95.5%)	24 (96.0%)	21 (95.5%)	24 (96.0%)
Mean	84.7	86.3	6.0	1.0
SD	14.17	10.36	19.27	13.41
Median	90.0	90.0	8.0	0.0
Min	40	50	-55	-25
Max	100	100	40	41
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.8	1.9
Standard Error			2.44	2.25
LS Mean Difference from Placebo			0.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.33	
95% CI			-5.7, 7.5	
p-value			0.788	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 18				
N (%)	21 (95.5%)	23 (92.0%)	21 (95.5%)	23 (92.0%)
Mean	82.8	87.3	4.0	2.7
SD	13.53	10.16	15.52	14.60
Median	88.0	90.0	5.0	0.0
Min	60	65	-25	-33
Max	100	100	40	40
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.0	3.1
Standard Error			2.64	2.47
LS Mean Difference from Placebo			-2.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.63	
95% CI			-9.5, 5.0	
p-value			0.538	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 24				
N (%)	21 (95.5%)	23 (92.0%)	21 (95.5%)	23 (92.0%)
Mean	84.0	86.3	5.3	1.7
SD	13.90	13.45	15.65	16.84
Median	85.0	90.0	5.0	0.0
Min	45	50	-25	-32
Max	100	100	40	40
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.2	1.9
Standard Error			2.47	2.32
LS Mean Difference from Placebo			0.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.40	
95% CI			-6.5, 7.1	
p-value			0.937	



Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
N	10	10	10	10
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)		
Mean	96.6	65.0		
SD	7.68	11.55		
Median	97.5	60.0		
Min	76	70		
Max	100	100		
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	9 (90.0%)	10 (100.0%)	9 (90.0%)	10 (100.0%)
Mean	89.2	87.5	2.4	2.5
SD	8.73	10.07	11.46	5.89
Median	90.0	90.0	2.0	0.0
Min	70	70	-20	-5
Max	100	100	20	15
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			4.7	3.4
Standard Error			3.57	3.36
LS Mean Difference from Placebo			1.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.90	
95% CI			-8.5, 11.1	
p-value			0.789	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	9 (90.0%)	10 (100.0%)	9 (90.0%)	10 (100.0%)
Mean	91.7	88.3	4.5	3.3
SD	6.61	6.23	5.37	9.03
Median	90.0	90.0	5.0	5.0
Min	80	75	0	-20
Max	100	100	14	15
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			7.1	4.2
Standard Error			3.09	2.90
LS Mean Difference from Placebo			3.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.23	
95% CI			-5.5, 11.4	
p-value			0.487	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	9 (90.0%)	10 (100.0%)	9 (90.0%)	10 (100.0%)
Mean	91.0	88.0	4.2	3.0
SD	6.04	8.56	3.56	7.89
Median	90.0	85.0	5.0	0.0
Min	85	80	0	-5
Max	100	100	9	20
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			6.5	3.9
Standard Error			3.63	3.42
LS Mean Difference from Placebo			2.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.98	
95% CI			-7.3, 12.5	
p-value			0.604	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 16				
N (%)	9 (90.0%)	9 (90.0%)	9 (90.0%)	9 (90.0%)
Mean	87.3	80.9	0.6	5.6
SD	12.20	8.94	10.61	8.08
Median	91.0	85.0	5.0	5.0
Min	67	75	-20	-5
Max	100	100	15	20
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.0	5.7
Standard Error			3.98	3.89
LS Mean Difference from Placebo			-2.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.56	
95% CI			-13.9, 8.2	
p-value			0.609	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b> Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	9 (90.0%)	9 (90.0%)	9 (90.0%)	9 (90.0%)
Mean	90.0	90.6	3.2	7.2
SD	7.07	0.02	3.31	7.12
Median	90.0	95.0	5.0	5.0
Min	80	75	0	0
Max	100	100	9	20
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			5.5	7.4
Standard Error			3.72	3.64
LS Mean Difference from Placebo			-1.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.20	
95% CI			-12.3, 8.5	
p-value			0.718	

Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
<b>YOUR HEALTH TODAY</b>				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
N	30	29	30	29
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)		
Mean	81.6	85.3		
SD	13.77	10.72		
Median	85.0	85.0		
Min	43	55		
Max	100	100		
<b>YOUR HEALTH TODAY</b>				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	29 (96.7%)	29 (100.0%)	29 (96.7%)	29 (100.0%)
Mean	84.3	84.1	2.8	-1.1
SD	12.94	11.75	13.99	12.45
Median	88.0	83.0	5.0	0.0
Min	50	40	-50	-40
Max	100	100	30	34
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.2	-0.1
Standard Error			1.99	1.98
LS Mean Difference from Placebo			1.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.82	
95% CI			-4.3, 6.9	
p-value			0.648	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b>				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	29 (96.7%)	28 (96.6%)	29 (96.7%)	28 (96.6%)
Mean	84.7	84.9	3.2	0.0
SD	12.73	8.72	11.52	13.69
Median	90.0	85.0	5.0	0.0
Min	50	55	-30	-28
Max	100	100	30	39
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.7	0.8
Standard Error			1.72	1.74
LS Mean Difference from Placebo			0.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.46	
95% CI			-4.0, 5.8	
p-value			0.720	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b>				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	29 (96.7%)	28 (96.6%)	29 (96.7%)	28 (96.6%)
Mean	83.9	85.9	2.4	1.0
SD	12.97	10.46	18.34	13.05
Median	90.0	90.0	5.0	0.0
Min	40	60	-55	-25
Max	100	100	40	41
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.8	1.7
Standard Error			2.02	2.04
LS Mean Difference from Placebo			-0.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.89	
95% CI			-6.7, 4.8	
p-value			0.754	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b>				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	29 (96.7%)	27 (93.1%)	29 (96.7%)	27 (93.1%)
Mean	82.4	85.5	0.9	1.2
SD	13.96	10.53	17.73	14.31
Median	85.0	87.0	5.0	0.0
Min	45	65	-55	-33
Max	100	100	40	40
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-0.7	1.5
Standard Error			2.22	2.26
LS Mean Difference from Placebo			-2.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.10	
95% CI			-8.6, 4.1	
p-value			0.476	
<b>YOUR HEALTH TODAY</b>				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	29 (96.7%)	27 (93.1%)	29 (96.7%)	27 (93.1%)
Mean	84.6	86.1	3.3	1.7
SD	12.01	12.91	14.89	15.91
Median	85.0	90.0	5.0	0.0
Min	45	50	-25	-32
Max	99	100	40	40
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.7	2.0
Standard Error			2.07	2.12
LS Mean Difference from Placebo			-0.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.98	
95% CI			-6.2, 5.7	
p-value			0.539	

Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)

Note: Subjects completed the EQ-5D-5L for health status 'today' at each visit. A VAS score of 0 corresponds to 'the worst health you can imagine', and a VAS score of 100 corresponds to 'the best health you can imagine'.  
 [1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.  
 [2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis. For the Overall model, with baseline attack rate, baseline VAS score, treatment group, visit, and visit \* treatment group interaction are included as fixed effects, and subject is included as a random effect. For subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level, treatment \* subgroup level, visit \* subgroup level, and treatment \* subgroup level \* visit as fixed effects. Hedges' g is calculated using the raw data.

Anhang 4-G-Tabelle 4-37: (Subgruppenanalyse) AE-QoL (Anzahl und Anteil der Patienten, welche die MCID erreichen: Verringerung im Gesamtscore des AE-QoL um mindestens 6 Punkte; ITT Population)

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	Statistical Estimate	Standard Error	95% CI	Wald p-value
Subgroup = Region, North America						
N	27	28				
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 4:	18/25 ( 72.0%)	14/27 ( 51.9%)				
Relative Risk [2]			1.389	0.2235	( 0.896, 2.152)	0.142
Odds Ratio [2]			2.388	0.5889	( 0.753, 7.572)	0.139
Absolute Risk Reduction [2]			-0.201	0.1316	( -0.459, 0.056)	0.126
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 8:	17/25 ( 68.0%)	17/27 ( 63.0%)				
Relative Risk [2]			1.080	0.2015	( 0.728, 1.603)	0.703
Odds Ratio [2]			1.250	0.5854	( 0.397, 3.937)	0.703
Absolute Risk Reduction [2]			-0.050	0.1317	( -0.308, 0.208)	0.702
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 12:	17/25 ( 68.0%)	18/27 ( 66.7%)				
Relative Risk [2]			1.020	0.1932	( 0.698, 1.490)	0.918
Odds Ratio [2]			1.063	0.5920	( 0.333, 3.390)	0.918
Absolute Risk Reduction [2]			-0.013	0.1301	( -0.268, 0.242)	0.918
Subgroup = Region, North America						
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 18:	17/25 ( 68.0%)	15/26 ( 57.7%)				
Relative Risk [2]			1.179	0.2169	( 0.771, 1.803)	0.448
Odds Ratio [2]			1.558	0.5843	( 0.496, 4.898)	0.448
Absolute Risk Reduction [2]			-0.103	0.1345	( -0.367, 0.161)	0.443
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 24:	18/25 ( 72.0%)	17/26 ( 65.4%)				
Relative Risk [2]			1.101	0.1895	( 0.760, 1.597)	0.611
Odds Ratio [2]			1.361	0.6069	( 0.414, 4.473)	0.611
Absolute Risk Reduction [2]			-0.066	0.1295	( -0.320, 0.188)	0.609
Subgroup = Region, Europe						
N	13	12				
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 4:	7/13 ( 53.8%)	4/12 ( 33.3%)				
Relative Risk [2]			1.615	0.4823	( 0.628, 4.157)	0.320
Odds Ratio [2]			2.333	0.8274	( 0.461, 11.809)	0.306
Absolute Risk Reduction [2]			-0.205	0.1940	( -0.585, 0.175)	0.290
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 8:	6/13 ( 46.2%)	5/11 ( 45.5%)				
Relative Risk [2]			1.015	0.4459	( 0.424, 2.433)	0.973
Odds Ratio [2]			1.029	0.8223	( 0.205, 5.154)	0.973
Absolute Risk Reduction [2]			-0.007	0.2041	( -0.407, 0.393)	0.973
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 12:	7/13 ( 53.8%)	4/11 ( 36.4%)				
Relative Risk [2]			1.481	0.4744	( 0.584, 3.752)	0.408
Odds Ratio [2]			2.042	0.8381	( 0.395, 10.553)	0.394
Absolute Risk Reduction [2]			-0.175	0.2004	( -0.568, 0.218)	0.383

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

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	Statistical Estimate	Standard Error	95% CI	Wald p-value
Subgroup = Region, Europe						
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 18:	9/13 ( 69.2%)	5/10 ( 50.0%)				
Relative Risk [2]			1.385	0.3663	( 0.675, 2.839)	0.374
Odds Ratio [2]			2.250	0.8724	( 0.407, 12.439)	0.353
Absolute Risk Reduction [2]			-0.192	0.2034	( -0.591, 0.206)	0.345
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 24:	6/13 ( 46.2%)	4/10 ( 40.0%)				
Relative Risk [2]			1.154	0.4896	( 0.442, 3.012)	0.770
Odds Ratio [2]			1.286	0.8522	( 0.242, 6.831)	0.768
Absolute Risk Reduction [2]			-0.062	0.2076	( -0.469, 0.345)	0.767
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month						
N	30	27				
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 4:	20/29 ( 69.0%)	13/27 ( 48.1%)				
Relative Risk [2]			1.432	0.2354	( 0.903, 2.272)	0.127
Odds Ratio [2]			2.393	0.5563	( 0.804, 7.120)	0.117
Absolute Risk Reduction [2]			-0.208	0.1289	( -0.461, 0.045)	0.106
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 8:	18/29 ( 62.1%)	14/26 ( 53.8%)				
Relative Risk [2]			1.153	0.2325	( 0.731, 1.818)	0.541
Odds Ratio [2]			1.403	0.5488	( 0.478, 4.113)	0.538
Absolute Risk Reduction [2]			-0.082	0.1330	( -0.343, 0.178)	0.536
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 12:	18/29 ( 62.1%)	15/26 ( 57.7%)				
Relative Risk [2]			1.076	0.2220	( 0.696, 1.662)	0.742
Odds Ratio [2]			1.200	0.5514	( 0.407, 3.536)	0.741
Absolute Risk Reduction [2]			-0.044	0.1323	( -0.303, 0.216)	0.741
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month						
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 18:	20/29 ( 69.0%)	15/24 ( 62.5%)				
Relative Risk [2]			1.103	0.2013	( 0.744, 1.637)	0.625
Odds Ratio [2]			1.333	0.5821	( 0.426, 4.173)	0.621
Absolute Risk Reduction [2]			-0.065	0.1309	( -0.321, 0.192)	0.621
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 24:	16/29 ( 55.2%)	15/24 ( 62.5%)				
Relative Risk [2]			0.883	0.2303	( 0.562, 1.386)	0.588
Odds Ratio [2]			0.738	0.5632	( 0.245, 2.227)	0.590
Absolute Risk Reduction [2]			0.073	0.1353	( -0.192, 0.338)	0.588
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month						
N	10	12				
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 4:	5/9 ( 55.6%)	5/12 ( 41.7%)				
Relative Risk [2]			1.333	0.4534	( 0.548, 3.242)	0.526
Odds Ratio [2]			1.750	0.8904	( 0.306, 10.022)	0.530
Absolute Risk Reduction [2]			-0.139	0.2184	( -0.567, 0.289)	0.525
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 8:	5/9 ( 55.6%)	8/12 ( 66.7%)				
Relative Risk [2]			0.833	0.3613	( 0.410, 1.692)	0.614
Odds Ratio [2]			0.625	0.9083	( 0.105, 3.707)	0.605
Absolute Risk Reduction [2]			0.111	0.2144	( -0.309, 0.531)	0.604
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 12:	6/9 ( 66.7%)	7/12 ( 58.3%)				
Relative Risk [2]			1.143	0.3392	( 0.588, 2.222)	0.694
Odds Ratio [2]			1.429	0.9181	( 0.236, 8.637)	0.698
Absolute Risk Reduction [2]			-0.083	0.2120	( -0.499, 0.332)	0.694
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month						
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 18:	6/9 ( 66.7%)	5/12 ( 41.7%)				
Relative Risk [2]			1.600	0.4150	( 0.709, 3.609)	0.257
Odds Ratio [2]			2.800	0.9181	( 0.463, 16.929)	0.262
Absolute Risk Reduction [2]			-0.250	0.2120	( -0.666, 0.166)	0.238
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 24:	8/9 ( 88.9%)	6/12 ( 50.0%)				
Relative Risk [2]			1.778	0.3118	( 0.965, 3.276)	0.065
Odds Ratio [2]			8.000	1.2076	( 0.750, 85.313)	0.085
Absolute Risk Reduction [2]			-0.389	0.1783	( -0.738, -0.039)	0.029

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

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	Statistical Estimate	Standard Error	95% CI	Wald p-value
Subgroup = Prior Use of Androgens, No						
N	18	14				
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 4:	11/17 ( 64.7%)	7/14 ( 50.0%)				
Relative Risk [2]			1.294	0.3217	( 0.689, 2.431)	0.423
Odds Ratio [2]			1.833	0.7371	( 0.432, 7.774)	0.411
Absolute Risk Reduction [2]			-0.147	0.1769	( -0.494, 0.200)	0.406
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 8:	10/17 ( 58.8%)	8/14 ( 57.1%)				
Relative Risk [2]			1.029	0.3078	( 0.563, 1.882)	0.925
Odds Ratio [2]			1.071	0.7311	( 0.256, 4.490)	0.925
Absolute Risk Reduction [2]			-0.017	0.1782	( -0.366, 0.332)	0.925
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 12:	11/17 ( 64.7%)	9/14 ( 64.3%)				
Relative Risk [2]			1.007	0.2679	( 0.595, 1.702)	0.981
Odds Ratio [2]			1.019	0.7541	( 0.232, 4.466)	0.981
Absolute Risk Reduction [2]			-0.004	0.1727	( -0.343, 0.334)	0.981
Subgroup = Prior Use of Androgens, No						
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 18:	10/17 ( 58.8%)	8/13 ( 61.5%)				
Relative Risk [2]			0.956	0.2988	( 0.532, 1.717)	0.880
Odds Ratio [2]			0.893	0.7536	( 0.204, 3.910)	0.880
Absolute Risk Reduction [2]			0.027	0.1802	( -0.326, 0.380)	0.880
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 24:	9/17 ( 52.9%)	7/13 ( 53.8%)				
Relative Risk [2]			0.983	0.3438	( 0.501, 1.929)	0.961
Odds Ratio [2]			0.964	0.7387	( 0.227, 4.102)	0.961
Absolute Risk Reduction [2]			0.009	0.1838	( -0.351, 0.369)	0.961
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes						
N	22	25				
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 4:	14/21 ( 66.7%)	11/25 ( 44.0%)				
Relative Risk [2]			1.515	0.2733	( 0.887, 2.589)	0.128
Odds Ratio [2]			2.545	0.6137	( 0.765, 8.475)	0.128
Absolute Risk Reduction [2]			-0.227	0.1430	( -0.507, 0.054)	0.113
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 8:	13/21 ( 61.9%)	14/24 ( 58.3%)				
Relative Risk [2]			1.061	0.2430	( 0.659, 1.709)	0.807
Odds Ratio [2]			1.161	0.6110	( 0.350, 3.844)	0.807
Absolute Risk Reduction [2]			-0.036	0.1461	( -0.322, 0.251)	0.807
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 12:	13/21 ( 61.9%)	13/24 ( 54.2%)				
Relative Risk [2]			1.143	0.2541	( 0.695, 1.880)	0.599
Odds Ratio [2]			1.375	0.6081	( 0.418, 4.528)	0.600
Absolute Risk Reduction [2]			-0.077	0.1469	( -0.365, 0.211)	0.598
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes						
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 18:	16/21 ( 76.2%)	12/23 ( 52.2%)				
Relative Risk [2]			1.460	0.2340	( 0.923, 2.310)	0.106
Odds Ratio [2]			2.933	0.6609	( 0.803, 10.712)	0.103
Absolute Risk Reduction [2]			-0.240	0.1396	( -0.514, 0.033)	0.085
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 24:	15/21 ( 71.4%)	14/23 ( 60.9%)				
Relative Risk [2]			1.173	0.2168	( 0.767, 1.795)	0.461
Odds Ratio [2]			1.607	0.6449	( 0.454, 5.688)	0.462
Absolute Risk Reduction [2]			-0.106	0.1417	( -0.383, 0.172)	0.456

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	Statistical Estimate	Standard Error	95% CI	Wald p-value
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis						
N	10	10				
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 4:	5/9 ( 55.6%)	5/10 ( 50.0%)				
Relative Risk [2]			1.111	0.4346	( 0.474, 2.604)	0.808
Odds Ratio [2]			1.250	0.9220	( 0.205, 7.615)	0.809
Absolute Risk Reduction [2]			-0.056	0.2290	( -0.504, 0.393)	0.808
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 8:	5/9 ( 55.6%)	7/10 ( 70.0%)				
Relative Risk [2]			0.794	0.3630	( 0.390, 1.617)	0.524
Odds Ratio [2]			0.536	0.9624	( 0.081, 3.533)	0.517
Absolute Risk Reduction [2]			0.144	0.2201	( -0.287, 0.576)	0.512
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 12:	5/9 ( 55.6%)	6/10 ( 60.0%)				
Relative Risk [2]			0.926	0.3944	( 0.427, 2.006)	0.845
Odds Ratio [2]			0.833	0.9309	( 0.134, 5.167)	0.845
Absolute Risk Reduction [2]			0.044	0.2268	( -0.400, 0.489)	0.845
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis						
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 18:	5/9 ( 55.6%)	5/9 ( 55.6%)				
Relative Risk [2]			1.000	0.4216	( 0.438, 2.285)	>0.999
Odds Ratio [2]			1.000	0.9487	( 0.156, 6.420)	>0.999
Absolute Risk Reduction [2]			0.000	0.2342	( -0.459, 0.459)	>0.999
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 24:	5/9 ( 55.6%)	5/9 ( 55.6%)				
Relative Risk [2]			1.000	0.4216	( 0.438, 2.285)	>0.999
Odds Ratio [2]			1.000	0.9487	( 0.156, 6.420)	>0.999
Absolute Risk Reduction [2]			0.000	0.2342	( -0.459, 0.459)	>0.999
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis						
N	30	29				
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 4:	20/29 ( 69.0%)	13/29 ( 44.8%)				
Relative Risk [2]			1.538	0.2407	( 0.960, 2.466)	0.074
Odds Ratio [2]			2.735	0.5482	( 0.934, 8.009)	0.066
Absolute Risk Reduction [2]			-0.241	0.1261	( -0.489, 0.006)	0.056
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 8:	18/29 ( 62.1%)	15/28 ( 53.6%)				
Relative Risk [2]			1.159	0.2281	( 0.741, 1.812)	0.519
Odds Ratio [2]			1.418	0.5386	( 0.494, 4.075)	0.517
Absolute Risk Reduction [2]			-0.085	0.1304	( -0.341, 0.171)	0.515
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 12:	19/29 ( 65.5%)	16/28 ( 57.1%)				
Relative Risk [2]			1.147	0.2120	( 0.757, 1.737)	0.519
Odds Ratio [2]			1.425	0.5463	( 0.488, 4.158)	0.517
Absolute Risk Reduction [2]			-0.084	0.1286	( -0.336, 0.168)	0.515
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis						
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 18:	21/29 ( 72.4%)	15/27 ( 55.6%)				
Relative Risk [2]			1.303	0.2068	( 0.869, 1.955)	0.200
Odds Ratio [2]			2.100	0.5680	( 0.690, 6.393)	0.191
Absolute Risk Reduction [2]			-0.169	0.1266	( -0.417, 0.080)	0.183
Number (%) of Subjects with a 6 Point Decrease from Baseline in Total AE-QoL at Week 24:	19/29 ( 65.5%)	16/27 ( 59.3%)				
Relative Risk [2]			1.106	0.2088	( 0.734, 1.665)	0.631
Odds Ratio [2]			1.306	0.5532	( 0.442, 3.863)	0.629
Absolute Risk Reduction [2]			-0.063	0.1294	( -0.316, 0.191)	0.629
Note: The minimal clinically important difference (MCID) is at least a 6 point decrease from baseline in AE-QoL Total Score.						
[1] The statistical analysis is based on a logistic regression with whether the subject experienced the listed decrease as the outcome variable and treatment, subgroup level, and treatment * subgroup level included as independent variables.						
[2] Statistics for relative risk (RR), odds ratio (OR), and absolute risk reduction (ARR) are calculated using the frequency tables. Standard errors for RR and OR are for the log of the estimate. Standard error for ARR is for the estimate itself.						

Anhang 4-G-Tabelle 4-38: (Subgruppenanalyse) AE-QoL (Gesamtscore; ITT Population)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
AE-QoL Total Score Subgroup = Region, North America				
N	27	28	27	28
Baseline [1]				
N (%)	27 (100.0%)	27 (96.4%)		
Mean	43.90	48.29		
SD	18.201	21.992		
Median	42.19	50.00		
Min	16.2	8.8		
Max	100.0	89.1		
AE-QoL Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 4				
N (%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Mean	31.70	38.81	-12.97	-9.48
SD	20.354	17.365	17.587	15.580
Median	26.47	37.50	-11.76	-6.25
Min	1.5	16.2	-48.5	-51.6
Max	76.5	73.5	32.4	13.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.25	-7.94
Standard Error			2.873	2.769
LS Mean Difference from Placebo			-5.32	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.992	
95% CI			-13.28, 2.65	
p-value			0.187	
AE-QoL Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 8				
N (%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Mean	27.00	34.50	-17.67	-13.79
SD	19.257	17.234	19.895	18.410
Median	23.53	32.35	-17.19	-10.94
Min	0.0	0.0	-48.5	-61.1
Max	61.8	64.7	23.5	11.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-17.95	-12.25
Standard Error			2.919	2.814
LS Mean Difference from Placebo			-5.70	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.056	
95% CI			-13.79, 2.39	
p-value			0.164	
AE-QoL Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 12				
N (%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Mean	27.35	35.15	-17.32	-13.13
SD	23.933	17.877	20.298	19.552
Median	23.53	32.35	-18.75	-11.76
Min	0.0	0.0	-57.4	-64.1
Max	100.0	73.5	22.1	14.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-17.61	-11.59
Standard Error			3.307	3.187
LS Mean Difference from Placebo			-6.01	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.594	
95% CI			-15.17, 3.15	
p-value			0.195	
AE-QoL Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 18				
N (%)	25 (92.6%)	26 (92.9%)	25 (92.6%)	26 (92.9%)
Mean	27.57	35.12	-17.10	-14.68
SD	17.515	18.920	15.705	21.441
Median	26.47	36.03	-19.12	-14.34
Min	0.0	0.0	-41.2	-65.5
Max	59.4	63.2	8.8	20.6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-17.38	-12.33
Standard Error			2.973	2.908
LS Mean Difference from Placebo			-5.05	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.161	
95% CI			-13.35, 3.25	
p-value			0.229	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	AE-QoL Total Score Subgroup = Region, North America			
Week 24				
N (%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)
Mean	25.31	34.58	-19.36	-15.23
SD	18.675	16.339	19.789	21.622
Median	25.00	31.80	-19.12	-13.24
Min	1.5	0.0	-57.4	-58.8
Max	69.1	63.2	20.6	26.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-19.64	-12.83
Standard Error			3.214	3.132
LS Mean Difference from Placebo			-6.81	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.489	
95% CI			-15.77, 2.14	
p-value			0.134	
AE-QoL Total Score Subgroup = Region, Europe				
N	13	12	13	12
Baseline [1]				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	41.18	40.54		
SD	14.148	14.596		
Median	42.65	41.18		
Min	14.7	11.8		
Max	57.4	64.7		
AE-QoL Total Score Subgroup = Region, Europe				
Week 4				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	32.24	37.10	-8.94	-3.44
SD	17.986	13.582	14.540	13.645
Median	26.47	34.79	-10.39	2.21
Min	11.8	17.6	-44.1	-32.4
Max	60.3	60.3	8.8	10.9
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.60	-5.17
Standard Error			3.983	4.158
LS Mean Difference from Placebo			-5.43	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.738	
95% CI			-16.88, 6.02	
p-value			0.348	
AE-QoL Total Score Subgroup = Region, Europe				
Week 8				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	35.18	34.83	-6.00	-5.28
SD	17.814	13.765	10.163	9.902
Median	25.00	36.76	-5.88	-5.88
Min	11.8	5.9	-26.5	-20.6
Max	64.7	55.9	10.3	7.4
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-7.66	-6.13
Standard Error			4.047	4.330
LS Mean Difference from Placebo			-1.53	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.907	
95% CI			-13.30, 10.25	
p-value			0.797	
AE-QoL Total Score Subgroup = Region, Europe				
Week 12				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	31.79	35.62	-9.40	-4.49
SD	18.076	12.283	14.778	14.038
Median	32.35	35.94	-13.24	0.00
Min	10.3	16.2	-35.3	-38.2
Max	60.3	57.4	10.3	11.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.05	-5.47
Standard Error			4.585	4.945
LS Mean Difference from Placebo			-5.58	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.727	
95% CI			-18.99, 7.82	
p-value			0.409	



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

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	AE-QoL Total Score Subgroup = Region, Europe			
Week 18				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	29.84	32.94	-11.35	-6.76
SD	20.730	8.001	13.111	13.781
Median	20.59	31.62	-14.71	-7.35
Min	4.4	22.1	-27.9	-29.4
Max	64.7	45.6	8.8	14.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.00	-7.72
Standard Error			4.122	4.621
LS Mean Difference from Placebo			-5.28	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.172	
95% CI			-17.58, 7.03	
p-value			0.395	
AE-QoL Total Score Subgroup = Region, Europe				
Week 24				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	34.46	34.26	-6.72	-5.44
SD	22.200	13.726	14.033	15.440
Median	25.00	34.56	-4.41	-2.94
Min	7.4	16.2	-29.4	-32.4
Max	72.1	61.8	14.7	16.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.38	-6.39
Standard Error			4.456	4.960
LS Mean Difference from Placebo			-1.99	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.650	
95% CI			-15.24, 11.27	
p-value			0.766	
AE-QoL Total Score Subgroup = Sex, Male				
N	17	13	17	13
Baseline [1]				
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)		
Mean	39.77	42.76		
SD	16.416	20.845		
Median	38.24	39.71		
Min	16.2	8.8		
Max	75.0	70.6		
AE-QoL Total Score Subgroup = Sex, Male				
Week 4				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)
Mean	28.13	40.05	-11.49	-2.71
SD	17.149	14.484	19.482	13.588
Median	26.47	39.71	-11.76	1.47
Min	1.5	19.1	-48.5	-33.8
Max	58.8	69.1	32.4	13.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.88	-3.68
Standard Error			3.586	3.937
LS Mean Difference from Placebo			-10.19	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.303	
95% CI			-20.77, 0.38	
p-value			0.059	
AE-QoL Total Score Subgroup = Sex, Male				
Week 8				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)
Mean	23.62	38.12	-15.99	-4.64
SD	17.095	14.638	21.079	13.409
Median	21.32	39.71	-15.44	-4.41
Min	0.0	19.1	-48.5	-38.2
Max	58.8	64.7	23.5	11.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-18.38	-5.61
Standard Error			3.698	4.062
LS Mean Difference from Placebo			-12.77	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.472	
95% CI			-23.69, -1.86	
p-value			0.022	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	<b>AE-QoL Total Score</b> Subgroup = Sex, Male			
Week 12				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)
Mean	20.09	38.38	-19.52	-4.38
SD	16.740	15.122	18.375	13.102
Median	13.97	38.24	-22.33	-2.94
Min	0.0	14.7	-48.5	-39.7
Max	61.8	63.2	22.1	8.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-21.91	-5.35
Standard Error			4.060	4.468
LS Mean Difference from Placebo			-16.56	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.017	
95% CI			-28.55, -4.56	
p-value			0.008	
<b>AE-QoL Total Score</b> Subgroup = Sex, Male				
Week 18				
N (%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)
Mean	21.14	34.63	-18.47	-11.10
SD	13.636	16.926	13.054	19.734
Median	17.65	32.35	-22.06	-5.88
Min	2.9	8.8	-41.2	-58.8
Max	52.9	61.8	7.4	11.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-20.86	-10.59
Standard Error			3.716	4.333
LS Mean Difference from Placebo			-10.28	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.688	
95% CI			-21.62, 1.06	
p-value			0.075	
<b>AE-QoL Total Score</b> Subgroup = Sex, Male				
Week 24				
N (%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)
Mean	18.64	33.32	-20.98	-12.40
SD	12.828	13.556	13.112	23.389
Median	16.18	31.25	-20.59	-4.41
Min	4.4	11.8	-48.5	-58.8
Max	57.4	58.8	7.4	16.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-23.37	-11.87
Standard Error			4.018	4.622
LS Mean Difference from Placebo			-11.50	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.105	
95% CI			-23.67, 0.67	
p-value			0.064	
<b>AE-QoL Total Score</b> Subgroup = Sex, Female				
N	23	27	23	27
Baseline [1]				
N (%)	23 (100.0%)	26 ( 96.3%)		
Mean	45.42	47.48		
SD	17.130	20.010		
Median	47.06	47.66		
Min	14.7	11.8		
Max	100.0	89.1		
<b>AE-QoL Total Score</b> Subgroup = Sex, Female				
Week 4				
N (%)	22 ( 95.7%)	26 ( 96.3%)	22 ( 95.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	34.62	37.40	-11.66	-10.07
SD	20.731	17.106	14.483	15.463
Median	27.94	30.47	-11.76	-6.80
Min	4.4	16.2	-44.1	-51.6
Max	76.5	73.5	13.2	10.9
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.17	-8.82
Standard Error			3.065	2.788
LS Mean Difference from Placebo			-2.35	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.146	
95% CI			-10.62, 5.92	
p-value			0.572	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
AE-QoL Total Score Subgroup = Sex, Female				
Week 8				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	34.29	32.76	-11.99	-14.81
SD	19.325	16.833	15.568	17.460
Median	28.81	32.35	-9.93	-14.71
Min	0.0	0.0	-41.2	-61.1
Max	64.7	58.8	13.2	10.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.50	-12.95
Standard Error			3.160	2.909
LS Mean Difference from Placebo			1.46	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.300	
95% CI			-7.12, 10.03	
p-value			0.736	
AE-QoL Total Score Subgroup = Sex, Female				
Week 12				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	35.24	33.68	-11.04	-13.88
SD	23.408	16.940	18.663	20.066
Median	34.56	32.35	-6.62	-12.50
Min	0.0	0.0	-57.4	-64.1
Max	100.0	73.5	11.8	14.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.55	-12.11
Standard Error			3.469	3.211
LS Mean Difference from Placebo			1.56	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.731	
95% CI			-7.87, 10.99	
p-value			0.742	
AE-QoL Total Score Subgroup = Sex, Female				
Week 18				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	33.59	34.47	-12.70	-13.09
SD	19.928	16.702	16.035	20.135
Median	33.09	35.29	-12.82	-12.50
Min	0.0	0.0	-40.6	-65.5
Max	64.7	63.2	8.8	20.6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.20	-11.40
Standard Error			3.176	2.938
LS Mean Difference from Placebo			-0.80	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.332	
95% CI			-9.44, 7.84	
p-value			0.854	
AE-QoL Total Score Subgroup = Sex, Female				
Week 24				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	35.57	35.01	-10.71	-12.56
SD	21.685	16.471	21.349	19.423
Median	31.62	32.35	-4.41	-14.71
Min	1.5	0.0	-57.4	-56.7
Max	72.1	63.2	20.6	26.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.22	-10.86
Standard Error			3.432	3.182
LS Mean Difference from Placebo			0.64	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.686	
95% CI			-8.70, 9.99	
p-value			0.891	
AE-QoL Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
N	30	27	30	27
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)		
Mean	45.64	44.36		
SD	17.670	20.378		
Median	44.12	45.31		
Min	14.7	8.8		
Max	100.0	89.1		

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
AE-QoL Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)
Mean	32.55	35.29	-13.21	-9.06
SD	20.367	15.375	14.932	16.461
Median	25.00	30.88	-13.24	-5.88
Min	4.4	16.2	-48.5	-51.6
Max	76.5	61.8	13.2	13.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.82	-10.04
Standard Error			2.793	2.798
LS Mean Difference from Placebo			-3.78	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.775	
95% CI			-11.30, 3.75	
p-value			0.321	
AE-QoL Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	32.56	33.55	-13.20	-10.77
SD	18.798	15.528	16.098	17.011
Median	27.94	30.15	-11.76	-8.09
Min	0.0	5.9	-41.2	-61.1
Max	64.7	64.7	16.2	11.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.81	-11.17
Standard Error			2.970	3.013
LS Mean Difference from Placebo			-2.65	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.067	
95% CI			-10.76, 5.46	
p-value			0.517	
AE-QoL Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	32.30	35.06	-13.46	-9.26
SD	22.626	16.029	17.651	18.905
Median	32.35	31.02	-11.76	-7.58
Min	0.0	10.3	-57.4	-64.1
Max	100.0	73.5	11.8	14.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.07	-9.71
Standard Error			3.252	3.327
LS Mean Difference from Placebo			-4.36	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.504	
95% CI			-13.34, 4.63	
p-value			0.337	
AE-QoL Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	30.55	32.96	-15.21	-12.85
SD	19.170	16.382	15.390	21.357
Median	29.69	33.36	-16.27	-10.66
Min	0.0	2.9	-41.2	-65.5
Max	64.7	63.2	8.8	20.6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.82	-12.42
Standard Error			2.916	3.043
LS Mean Difference from Placebo			-3.39	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.057	
95% CI			-11.49, 4.70	
p-value			0.406	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	AE-QoL Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month			
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	31.84	33.77	-13.92	-12.04
SD	21.403	14.305	20.900	22.776
Median	26.47	31.62	-10.94	-11.35
Min	1.5	11.8	-57.4	-58.8
Max	72.1	61.8	20.6	26.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.53	-11.54
Standard Error			3.200	3.342
LS Mean Difference from Placebo			-2.98	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.482	
95% CI			-11.92, 5.95	
p-value			0.508	
AE-QoL Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
N	10	12	10	12
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	35.15	49.39		
SD	11.547	20.021		
Median	37.50	39.71		
Min	19.1	29.4		
Max	48.5	86.8		
AE-QoL Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	29.74	45.01	-6.37	-4.37
SD	16.422	16.410	21.017	11.419
Median	27.94	41.18	-7.35	-2.94
Min	1.5	25.0	-44.1	-29.4
Max	51.5	73.5	32.4	13.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.05	-0.20
Standard Error			5.310	4.531
LS Mean Difference from Placebo			-7.85	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.311	
95% CI			-20.43, 4.73	
p-value			0.218	
AE-QoL Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	20.92	36.86	-15.20	-12.53
SD	17.521	17.838	24.030	16.784
Median	20.59	41.18	-16.18	-11.03
Min	0.0	0.0	-48.5	-41.2
Max	52.9	58.8	23.5	10.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.88	-8.36
Standard Error			5.611	4.795
LS Mean Difference from Placebo			-8.52	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.751	
95% CI			-21.98, 4.95	
p-value			0.211	
AE-QoL Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	17.81	35.78	-18.30	-13.60
SD	16.050	17.561	22.807	17.593
Median	13.24	37.50	-19.12	-12.50
Min	0.0	0.0	-48.5	-42.6
Max	47.1	58.8	22.1	8.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-19.98	-9.43
Standard Error			6.094	5.219
LS Mean Difference from Placebo			-10.55	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.448	
95% CI			-25.40, 4.30	
p-value			0.161	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	AE-QoL Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month			
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	21.24	37.64	-14.87	-11.75
SD	14.486	17.090	14.285	16.934
Median	19.12	37.50	-14.71	-4.41
Min	2.9	0.0	-33.8	-41.2
Max	45.6	61.8	5.9	11.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.55	-7.58
Standard Error			5.519	4.715
LS Mean Difference from Placebo			-8.97	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.618	
95% CI			-22.17, 4.23	
p-value			0.180	
AE-QoL Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	17.48	35.95	-18.63	-13.44
SD	9.739	18.155	9.643	15.309
Median	14.71	33.82	-20.59	-9.56
Min	4.4	0.0	-35.3	-41.2
Max	38.2	63.2	-4.4	4.4
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-20.31	-9.27
Standard Error			6.005	5.141
LS Mean Difference from Placebo			-11.04	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.321	
95% CI			-25.64, 3.56	
p-value			0.136	
AE-QoL Total Score Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
N	16	22	16	22
Baseline [1]				
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)		
Mean	40.29	49.29		
SD	13.557	20.068		
Median	41.64	50.00		
Min	14.7	11.8		
Max	56.3	89.1		
AE-QoL Total Score Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	15 ( 93.8%)	22 (100.0%)	15 ( 93.8%)	22 (100.0%)
Mean	29.99	40.17	-11.23	-9.12
SD	19.096	16.196	19.410	17.131
Median	25.00	40.44	-13.24	-5.88
Min	4.4	16.2	-44.1	-51.6
Max	60.3	61.8	32.4	13.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.97	-6.89
Standard Error			3.716	3.100
LS Mean Difference from Placebo			-6.08	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.869	
95% CI			-15.79, 3.63	
p-value			0.216	
AE-QoL Total Score Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	33.53	35.87	-7.68	-13.61
SD	16.195	17.644	13.735	18.981
Median	29.69	39.71	-8.92	-8.82
Min	11.8	0.0	-32.4	-61.1
Max	57.4	64.7	23.5	10.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.42	-10.65
Standard Error			3.831	3.235
LS Mean Difference from Placebo			1.23	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.043	
95% CI			-8.82, 11.28	
p-value			0.808	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	AE-QoL Total Score Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg			
Week 12				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	32.77	35.11	-8.44	-14.36
SD	15.372	18.505	17.060	21.975
Median	35.29	32.35	-7.35	-8.82
Min	4.7	0.0	-35.9	-64.1
Max	60.3	73.5	22.1	14.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.18	-11.49
Standard Error			4.249	3.598
LS Mean Difference from Placebo			1.31	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.595	
95% CI			-9.84, 12.46	
p-value			0.816	
AE-QoL Total Score Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)
Mean	28.73	34.24	-12.48	-15.51
SD	17.665	18.299	15.374	23.065
Median	29.69	36.76	-10.94	-16.18
Min	0.0	0.0	-36.8	-65.5
Max	61.8	63.2	8.8	19.1
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.22	-12.31
Standard Error			3.863	3.344
LS Mean Difference from Placebo			-1.92	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.140	
95% CI			-12.17, 8.33	
p-value			0.710	
AE-QoL Total Score Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)
Mean	32.38	33.18	-8.84	-16.56
SD	19.167	18.595	14.551	22.379
Median	27.94	31.80	-4.41	-15.44
Min	2.9	0.0	-44.1	-58.8
Max	67.6	63.2	14.7	11.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.58	-13.28
Standard Error			4.197	3.613
LS Mean Difference from Placebo			2.71	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.566	
95% CI			-8.39, 13.80	
p-value			0.628	
AE-QoL Total Score Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
N	24	17	24	17
Baseline [1]				
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)		
Mean	44.83	41.52		
SD	18.795	19.970		
Median	43.15	37.50		
Min	16.2	8.8		
Max	100.0	80.9		
AE-QoL Total Score Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)
Mean	33.12	35.85	-11.83	-5.68
SD	19.809	16.213	14.802	12.211
Median	27.94	31.25	-11.76	-5.88
Min	1.5	17.6	-48.5	-39.7
Max	76.5	73.5	13.2	13.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.91	-7.37
Standard Error			2.995	3.498
LS Mean Difference from Placebo			-4.54	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.595	
95% CI			-13.71, 4.63	
p-value			0.327	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
AE-QoL Total Score Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)
Mean	27.37	33.01	-17.58	-8.51
SD	20.520	14.394	19.507	13.483
Median	22.06	27.94	-16.18	-10.94
Min	0.0	13.2	-48.5	-36.8
Max	64.7	58.8	16.2	11.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-17.66	-10.20
Standard Error			3.088	3.605
LS Mean Difference from Placebo			-7.46	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.738	
95% CI			-16.91, 1.99	
p-value			0.120	
AE-QoL Total Score Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)
Mean	26.32	35.50	-18.63	-6.02
SD	25.361	13.624	19.104	11.678
Median	14.71	32.35	-19.12	-7.81
Min	0.0	14.7	-57.4	-26.5
Max	100.0	58.8	11.8	10.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-18.71	-7.71
Standard Error			3.426	3.998
LS Mean Difference from Placebo			-11.00	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.257	
95% CI			-21.48, -0.52	
p-value			0.040	
AE-QoL Total Score Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)
Mean	28.09	34.87	-16.86	-8.70
SD	19.296	14.593	14.744	14.454
Median	23.53	32.35	-22.06	-5.15
Min	2.9	8.8	-41.2	-35.3
Max	64.7	61.8	8.8	20.6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.94	-9.37
Standard Error			3.114	3.707
LS Mean Difference from Placebo			-7.56	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.833	
95% CI			-17.20, 2.08	
p-value			0.122	
AE-QoL Total Score Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)
Mean	25.87	36.13	-19.08	-7.44
SD	20.751	10.720	20.461	16.871
Median	19.12	32.35	-20.59	-8.04
Min	1.5	20.6	-57.4	-36.8
Max	72.1	58.8	20.6	26.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-19.16	-8.07
Standard Error			3.304	4.010
LS Mean Difference from Placebo			-11.09	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.239	
95% CI			-21.54, -0.64	
p-value			0.038	
AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
N	18	14	18	14
Baseline [1]				
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)		
Mean	41.23	43.17		
SD	11.118	22.778		
Median	41.91	39.34		
Min	16.2	8.8		
Max	56.3	86.8		



Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, No			
Week 4				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	29.37	36.07	-12.73	-7.10
SD	20.114	17.094	17.463	15.802
Median	20.59	30.15	-11.76	-4.60
Min	1.5	16.2	-44.1	-33.8
Max	61.8	69.1	13.2	13.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.96	-7.78
Standard Error			3.483	3.836
LS Mean Difference from Placebo			-6.18	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.170	
95% CI			-16.50, 4.13	
p-value			0.236	
AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 8				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	29.74	30.82	-12.36	-12.36
SD	20.253	18.208	18.587	17.849
Median	23.53	27.25	-13.24	-7.54
Min	0.0	0.0	-48.5	-41.2
Max	61.8	64.7	16.2	11.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.59	-13.03
Standard Error			3.649	4.019
LS Mean Difference from Placebo			-0.56	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.418	
95% CI			-11.36, 10.25	
p-value			0.918	
AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 12				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	26.44	30.80	-15.66	-12.38
SD	20.076	18.862	18.705	17.643
Median	23.53	26.47	-20.59	-8.32
Min	0.0	0.0	-48.5	-41.2
Max	60.3	63.2	11.8	8.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.88	-13.05
Standard Error			4.046	4.456
LS Mean Difference from Placebo			-3.84	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.009	
95% CI			-15.82, 8.15	
p-value			0.525	
AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 18				
N (%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)
Mean	29.48	32.07	-12.62	-13.74
SD	17.635	21.077	14.328	19.933
Median	30.88	34.38	-10.94	-8.82
Min	0.0	0.0	-35.9	-58.8
Max	61.8	61.8	8.8	11.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.85	-12.92
Standard Error			3.620	4.089
LS Mean Difference from Placebo			-0.92	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.453	
95% CI			-11.80, 9.95	
p-value			0.866	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, No			
Week 24				
N (%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)
Mean	30.81	30.47	-11.29	-15.34
SD	21.288	18.997	17.731	23.653
Median	25.00	30.88	-10.94	-7.35
Min	1.5	0.0	-35.3	-58.8
Max	69.1	63.2	20.6	16.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.52	-14.39
Standard Error			3.975	4.462
LS Mean Difference from Placebo			1.87	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.967	
95% CI			-10.03, 13.78	
p-value			0.755	
AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
N	22	25	22	25
Baseline [1]				
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)		
Mean	44.48	47.43		
SD	20.557	18.829		
Median	43.15	45.31		
Min	14.7	11.8		
Max	100.0	89.1		
AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 4				
N (%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)
Mean	33.92	39.53	-10.67	-7.91
SD	18.920	15.795	16.092	15.014
Median	27.94	39.71	-11.76	-5.88
Min	9.4	17.6	-48.5	-51.6
Max	76.5	73.5	32.4	10.9
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.04	-6.70
Standard Error			3.146	2.872
LS Mean Difference from Placebo			-4.34	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.263	
95% CI			-12.84, 4.17	
p-value			0.313	
AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 8				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)
Mean	29.85	36.80	-14.74	-10.73
SD	18.327	14.732	17.778	16.409
Median	25.00	37.13	-11.76	-11.03
Min	2.9	5.9	-41.2	-61.1
Max	64.7	58.8	23.5	10.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.11	-8.93
Standard Error			3.295	3.043
LS Mean Difference from Placebo			-6.18	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.490	
95% CI			-15.13, 2.77	
p-value			0.173	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	<b>AE-QoL Total Score</b> Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes			
Week 12				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)
Mean	30.83	37.91	-13.76	-9.61
SD	23.672	14.367	19.253	19.088
Median	25.00	36.35	-10.29	-7.90
Min	4.4	16.2	-57.4	-64.1
Max	100.0	73.5	22.1	14.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.13	-7.90
Standard Error			3.651	3.387
LS Mean Difference from Placebo			-6.23	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.984	
95% CI			-16.17, 3.70	
p-value			0.215	
<b>AE-QoL Total Score</b> Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 18				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)
Mean	27.42	35.90	-17.16	-11.77
SD	19.427	13.664	15.471	20.061
Median	25.00	35.29	-16.27	-8.82
Min	2.9	13.2	-41.2	-65.5
Max	64.7	63.2	8.8	20.6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-17.53	-9.86
Standard Error			3.269	3.079
LS Mean Difference from Placebo			-7.67	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.498	
95% CI			-16.64, 1.30	
p-value			0.093	
<b>AE-QoL Total Score</b> Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 24				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)
Mean	26.52	36.76	-18.06	-10.91
SD	19.464	12.988	19.578	18.644
Median	19.12	35.29	-14.71	-14.71
Min	2.9	16.2	-57.4	-56.7
Max	72.1	61.8	14.7	26.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-18.43	-8.95
Standard Error			3.587	3.371
LS Mean Difference from Placebo			-9.48	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.928	
95% CI			-19.31, 0.35	
p-value			0.059	
<b>AE-QoL Total Score</b> Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
N	10	10	10	10
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)		
Mean	36.53	36.62		
SD	13.647	17.026		
Median	36.35	37.50		
Min	16.2	8.8		
Max	55.9	64.7		
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	30.48	29.76	-7.17	-6.86
SD	19.600	10.043	21.802	16.676
Median	19.12	28.77	-11.76	-4.60
Min	11.8	16.2	-44.1	-33.8
Max	60.3	50.0	32.4	13.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.10	-10.78
Standard Error			4.849	4.570
LS Mean Difference from Placebo			0.68	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.599	
95% CI			-12.49, 13.84	
p-value			0.919	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis			
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	30.35	24.32	-7.30	-12.30
SD	21.562	13.477	23.343	18.615
Median	32.35	26.52	-8.82	-9.88
Min	0.0	0.0	-48.5	-41.2
Max	57.4	43.8	23.5	11.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.24	-16.22
Standard Error			5.007	4.721
LS Mean Difference from Placebo			5.98	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.819	
95% CI			-7.61, 19.58	
p-value			0.383	
AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	25.75	23.70	-11.91	-12.91
SD	21.456	14.295	23.049	19.702
Median	23.53	25.00	-20.59	-8.32
Min	0.0	0.0	-48.5	-41.2
Max	60.3	50.0	22.1	8.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.84	-16.84
Standard Error			5.570	5.257
LS Mean Difference from Placebo			1.99	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.603	
95% CI			-13.16, 17.15	
p-value			0.794	
AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)
Mean	26.31	30.47	-11.35	-9.23
SD	18.048	18.292	15.637	16.900
Median	25.00	34.38	-7.35	-8.82
Min	0.0	0.0	-35.9	-41.2
Max	48.5	53.1	7.4	11.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.28	-11.06
Standard Error			5.060	4.932
LS Mean Difference from Placebo			-3.22	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.008	
95% CI			17.20, 10.76	
p-value			0.647	
AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)
Mean	27.45	25.71	-10.20	-13.99
SD	23.089	15.409	17.717	21.804
Median	23.53	26.56	-7.35	-7.35
Min	1.5	0.0	-35.3	-48.5
Max	67.6	51.6	14.7	16.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.14	-15.60
Standard Error			5.539	5.369
LS Mean Difference from Placebo			2.47	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.660	
95% CI			-12.81, 17.75	
p-value			0.748	
AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
N	30	29	30	29
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)		
Mean	45.18	49.11		
SD	17.463	20.396		
Median	44.12	50.00		
Min	14.7	11.8		
Max	100.0	89.1		

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis			
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)
Mean	32.32	41.22	-12.96	-7.88
SD	19.576	16.912	14.717	14.822
Median	26.47	39.71	-11.76	-5.88
Min	1.5	17.6	-48.5	-51.6
Max	76.5	73.5	13.2	10.9
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.08	-5.78
Standard Error			2.684	2.679
LS Mean Difference from Placebo			-7.30	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.801	
95% CI			-14.88, 0.28	
p-value			0.059	
AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)
Mean	29.63	38.26	-15.65	-10.98
SD	18.475	15.577	15.884	16.360
Median	23.53	38.60	-13.24	-8.09
Min	2.9	5.9	-42.6	-61.1
Max	64.7	64.7	13.2	10.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.77	-8.38
Standard Error			2.772	2.795
LS Mean Difference from Placebo			-7.39	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.947	
95% CI			-15.26, 0.48	
p-value			0.065	
AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)
Mean	29.83	39.43	-15.45	-9.81
SD	22.391	15.104	17.637	18.186
Median	25.00	36.76	-13.24	-7.90
Min	4.4	16.2	-57.4	-64.1
Max	100.0	73.5	11.8	14.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.57	-7.27
Standard Error			3.087	3.124
LS Mean Difference from Placebo			-8.29	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.402	
95% CI			-17.07, 0.48	
p-value			0.064	
AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)
Mean	28.98	35.87	-16.30	-13.57
SD	18.812	16.037	14.809	20.794
Median	26.47	35.29	-16.27	-8.82
Min	2.9	8.8	-41.2	-65.5
Max	64.7	63.2	8.8	20.6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.42	-10.84
Standard Error			2.802	2.874
LS Mean Difference from Placebo			-5.59	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.026	
95% CI			-13.61, 2.44	
p-value			0.170	
AE-QoL Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)
Mean	28.75	37.42	-16.53	-12.01
SD	19.570	14.606	19.217	20.282
Median	25.00	35.29	-14.71	-14.71
Min	2.9	11.8	-57.4	-58.8
Max	72.1	63.2	20.6	26.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.65	-9.26
Standard Error			3.070	3.143
LS Mean Difference from Placebo			-7.39	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.405	
95% CI			-16.17, 1.39	
p-value			0.098	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
<p>Note: The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst).</p> <p>[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.</p> <p>[2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis. For the Overall model, baseline investigator-confirmed attack rate, baseline AE QoL, treatment, visit, and visit * treatment interaction are included as fixed effects, and subject is included as a random effect. For the subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level, treatment * subgroup level, visit * subgroup level, and treatment * subgroup level * visit as interaction terms. Hedges' g is calculated using the raw data.</p>				

Anhang 4-G-Tabelle 4-39: (Subgruppenanalyse) AE-QoL (Score der Domäne Funktionsfähigkeit; ITT Population)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Functioning Total Score Subgroup = Region, North America				
N	27	28	27	28
Baseline [1]				
N (%)	27 (100.0%)	27 ( 96.4%)		
Mean	48.30	44.83		
SD	21.411	22.883		
Median	50.00	50.00		
Min	0.0	0.0		
Max	100.0	81.3		
Functioning Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 4				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)
Mean	26.58	34.57	-21.83	-10.26
SD	24.689	20.209	26.551	18.426
Median	12.50	25.00	-18.75	-8.33
Min	0.0	0.0	-81.3	-50.0
Max	75.0	83.3	12.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-20.97	-11.22
Standard Error			3.971	3.812
LS Mean Difference from Placebo			-9.75	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.507	
95% CI			-20.73, 1.23	
p-value			0.081	
Functioning Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 8				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)
Mean	18.92	28.70	-29.50	-16.13
SD	20.509	22.418	23.956	27.859
Median	12.50	25.00	-31.25	-12.50
Min	0.0	0.0	-66.7	-75.0
Max	50.0	75.0	6.3	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-28.64	-17.08
Standard Error			4.049	3.887
LS Mean Difference from Placebo			-11.55	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.615	
95% CI			-22.75, -0.36	
p-value			0.043	
Functioning Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 12				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)
Mean	23.92	32.18	-24.50	-12.65
SD	27.639	26.215	27.045	25.099
Median	6.25	31.25	-25.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-66.7	-68.8
Max	100.0	100.0	18.8	31.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-23.64	-13.61
Standard Error			4.714	4.527
LS Mean Difference from Placebo			-10.03	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.538	
95% CI			-23.06, 3.01	
p-value			0.130	

Functioning Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 18				
N (%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)
Mean	24.25	34.13	-24.17	-12.42
SD	19.375	22.377	22.244	23.728
Median	25.00	25.00	-18.75	-16.67
Min	0.0	0.0	-66.7	-56.3
Max	62.5	75.0	12.5	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-23.31	-12.37
Standard Error			3.679	3.579
LS Mean Difference from Placebo			-10.94	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.134	
95% CI			-21.17, -0.70	
p-value			0.037	
Functioning Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 24				
N (%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)
Mean	19.50	30.61	-28.92	-15.95
SD	20.036	19.955	25.884	24.188
Median	18.75	31.25	-25.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-75.0	-62.5
Max	56.3	68.8	18.8	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-28.06	-15.71
Standard Error			4.046	3.939
LS Mean Difference from Placebo			-12.34	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.648	
95% CI			-23.61, -1.07	
p-value			0.032	
Functioning Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
N	13	12	13	12
Baseline [1]				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	44.71	46.35		
SD	20.705	27.626		
Median	37.50	46.88		
Min	6.3	0.0		
Max	75.0	81.3		
Functioning Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 4				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	24.04	37.85	-20.67	-8.51
SD	15.277	23.060	24.392	26.775
Median	25.00	37.50	-18.75	-3.13
Min	0.0	0.0	-75.0	-50.0
Max	50.0	75.0	18.8	31.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-21.57	-7.72
Standard Error			5.492	5.727
LS Mean Difference from Placebo			-13.85	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.933	
95% CI			-29.68, 1.97	
p-value			0.085	
Functioning Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 8				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	27.88	31.82	-16.83	-14.20
SD	19.865	23.627	20.314	26.530
Median	25.00	37.50	-12.50	-12.50
Min	0.0	0.0	-62.5	-50.0
Max	62.5	68.8	12.5	43.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-17.72	-12.11
Standard Error			5.600	6.032
LS Mean Difference from Placebo			-5.61	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.228	
95% CI			-22.01, 10.79	
p-value			0.497	

Functioning Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 12				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	30.93	38.07	-13.78	-7.95
SD	21.021	20.814	33.231	26.382
Median	37.50	37.50	-25.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-62.5	-50.0
Max	58.3	68.8	52.1	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.68	-5.99
Standard Error			6.524	7.060
LS Mean Difference from Placebo			-8.69	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.610	
95% CI			-27.85, 10.46	
p-value			0.369	
Functioning Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 18				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	24.52	33.13	-20.19	-10.00
SD	21.570	16.680	21.523	29.047
Median	25.00	31.25	-31.25	-15.63
Min	0.0	0.0	-50.0	-50.0
Max	62.5	56.3	18.8	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-21.09	-10.28
Standard Error			5.086	5.735
LS Mean Difference from Placebo			-10.81	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.660	
95% CI			-26.08, 4.46	
p-value			0.162	
Functioning Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 24				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	35.26	38.13	-9.46	-5.00
SD	27.840	24.197	25.411	30.448
Median	25.00	37.50	-12.50	-9.38
Min	0.0	6.3	-43.8	-43.8
Max	75.0	75.0	37.5	62.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.35	-5.92
Standard Error			5.596	6.323
LS Mean Difference from Placebo			-4.43	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.439	
95% CI			-21.26, 12.39	
p-value			0.601	
Functioning Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
N	17	13	17	13
Baseline [1]				
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)		
Mean	43.38	42.31		
SD	21.816	30.422		
Median	43.75	43.75		
Min	0.0	0.0		
Max	87.5	81.3		
Functioning Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 4				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)
Mean	25.78	41.03	-17.19	-1.28
SD	23.148	18.368	26.467	20.510
Median	21.88	37.50	-18.75	0.00
Min	0.0	12.5	-81.3	-43.8
Max	75.0	83.3	12.5	31.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-18.65	-3.59
Standard Error			4.865	5.377
LS Mean Difference from Placebo			-15.06	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.230	
95% CI			-29.47, -0.64	
p-value			0.041	



Functioning Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 8				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)
Mean	13.67	37.50	-29.30	-4.81
SD	16.959	20.412	21.496	28.430
Median	6.25	37.50	-28.13	-6.25
Min	0.0	6.3	-62.5	-56.3
Max	50.0	75.0	6.3	43.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-30.76	-7.11
Standard Error			4.943	5.465
LS Mean Difference from Placebo			-23.64	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.348	
95% CI			-38.30, -8.99	
p-value			0.002	
Functioning Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 12				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)
Mean	16.02	45.19	-26.95	2.88
SD	21.283	25.279	22.328	18.508
Median	3.13	50.00	-31.25	0.00
Min	0.0	0.0	-62.5	-25.0
Max	56.3	100.0	12.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-28.41	0.58
Standard Error			5.620	6.218
LS Mean Difference from Placebo			-28.99	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.363	
95% CI			-45.66, -12.31	
p-value			<0.001	
Functioning Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 18				
N (%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)
Mean	17.58	34.66	-25.39	-8.52
SD	15.003	23.777	16.688	24.570
Median	18.75	25.00	-28.13	-12.50
Min	0.0	0.0	-56.3	-56.3
Max	50.0	75.0	6.3	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-26.85	-11.64
Standard Error			4.602	5.420
LS Mean Difference from Placebo			-15.20	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.083	
95% CI			-29.33, -1.08	
p-value			0.035	
Functioning Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 24				
N (%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)
Mean	16.02	31.25	-26.95	-11.93
SD	20.022	24.527	25.589	33.710
Median	6.25	31.25	-25.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-62.5	-62.5
Max	62.5	62.5	37.5	62.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-28.41	-15.29
Standard Error			5.306	6.241
LS Mean Difference from Placebo			-13.12	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.169	
95% CI			-29.41, 3.17	
p-value			0.113	

Functioning Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
N	23	27	23	27
Baseline [1]				
N (%)	23 (100.0%)	26 ( 96.3%)		
Mean	49.91	46.79		
SD	20.388	20.735		
Median	50.00	50.00		
Min	6.3	0.0		
Max	100.0	81.3		
Functioning Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 4				
N (%)	22 ( 95.7%)	26 ( 96.3%)	22 ( 95.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	25.66	32.85	-24.53	-13.94
SD	21.211	21.845	24.941	20.300
Median	21.88	25.00	-21.88	-12.50
Min	0.0	0.0	-75.0	-50.0
Max	62.5	75.0	18.8	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-22.88	-13.49
Standard Error			4.180	3.795
LS Mean Difference from Placebo			-9.39	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.652	
95% CI			-20.66, 1.88	
p-value			0.101	
Functioning Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 8				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	28.03	25.50	-22.16	-21.17
SD	21.038	22.816	24.588	25.214
Median	34.38	25.00	-15.63	-12.50
Min	0.0	0.0	-66.7	-75.0
Max	62.5	68.8	12.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-20.52	-20.06
Standard Error			4.246	3.914
LS Mean Difference from Placebo			-0.46	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.783	
95% CI			-11.99, 11.07	
p-value			0.937	
Functioning Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 12				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	33.81	28.00	-16.38	-18.67
SD	26.123	22.615	33.292	25.355
Median	39.58	25.00	0.00	-18.75
Min	0.0	0.0	-66.7	-68.8
Max	100.0	81.3	52.1	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.74	-17.64
Standard Error			4.820	4.465
LS Mean Difference from Placebo			2.90	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.578	
95% CI			-10.21, 16.01	
p-value			0.660	
Functioning Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 18				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	29.26	33.50	-20.93	-13.17
SD	21.769	19.754	25.078	25.421
Median	34.38	31.25	-18.75	-16.67
Min	0.0	0.0	-66.7	-50.0
Max	62.5	62.5	18.8	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-19.29	-12.27
Standard Error			3.958	3.651
LS Mean Difference from Placebo			-7.02	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.395	
95% CI			-17.78, 3.75	
p-value			0.198	

Functioning Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 24				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	31.34	33.33	-18.84	-13.33
SD	24.755	19.983	28.146	22.782
Median	25.00	33.33	-12.50	-12.50
Min	0.0	0.0	-75.0	-56.3
Max	75.0	75.0	37.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-17.20	-12.47
Standard Error			4.554	4.220
LS Mean Difference from Placebo			-4.73	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.218	
95% CI			-17.14, 7.67	
p-value			0.449	
Functioning Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
N	30	27	30	27
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)		
Mean	48.68	45.37		
SD	22.647	25.478		
Median	50.00	50.00		
Min	0.0	0.0		
Max	100.0	81.3		
Functioning Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)
Mean	25.72	34.72	-22.92	-10.65
SD	22.986	20.664	27.123	22.714
Median	18.75	31.25	-25.00	-8.33
Min	0.0	0.0	-81.3	-50.0
Max	75.0	83.3	18.8	31.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-22.70	-12.16
Standard Error			3.814	3.848
LS Mean Difference from Placebo			-10.53	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.228	
95% CI			-20.96, -0.11	
p-value			0.048	
Functioning Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	25.14	31.49	-23.49	-13.70
SD	20.631	23.081	23.111	28.457
Median	25.00	31.25	-18.75	-12.50
Min	0.0	0.0	-66.7	-75.0
Max	62.5	75.0	12.5	43.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-23.27	-14.63
Standard Error			3.980	4.075
LS Mean Difference from Placebo			-8.64	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.519	
95% CI			-19.64, 2.37	
p-value			0.122	
Functioning Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	30.39	36.06	-18.25	-9.13
SD	25.634	26.179	29.382	27.482
Median	37.50	37.50	-25.00	-10.42
Min	0.0	0.0	-66.7	-68.8
Max	100.0	100.0	52.1	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-18.03	-10.12
Standard Error			4.540	4.686
LS Mean Difference from Placebo			-7.91	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.371	
95% CI			-20.61, 4.80	
p-value			0.219	

Functioning Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	27.37	35.42	-21.26	-10.42
SD	20.486	21.936	23.328	27.714
Median	25.00	28.13	-18.75	-14.58
Min	0.0	0.0	-66.7	-56.3
Max	62.5	75.0	18.8	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-21.04	-11.40
Standard Error			3.613	3.787
LS Mean Difference from Placebo			-9.65	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.050	
95% CI			-19.72, 0.42	
p-value			0.060	
Functioning Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	29.60	35.50	-19.04	-10.33
SD	24.984	21.215	29.144	30.087
Median	25.00	32.29	-12.50	-10.42
Min	0.0	0.0	-75.0	-62.5
Max	75.0	75.0	37.5	62.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-18.82	-11.43
Standard Error			4.077	4.310
LS Mean Difference from Placebo			-7.39	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.771	
95% CI			-18.89, 4.12	
p-value			0.205	
Functioning Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
N	10	12	10	12
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	42.50	45.14		
SD	14.965	21.638		
Median	40.63	43.75		
Min	12.5	0.0		
Max	62.5	75.0		
Functioning Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	25.69	37.50	-16.67	-7.64
SD	18.340	22.137	20.010	17.187
Median	31.25	40.63	-18.75	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-37.5
Max	43.8	75.0	6.3	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.96	-5.76
Standard Error			7.135	6.108
LS Mean Difference from Placebo			-10.20	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.614	
95% CI			-27.37, 6.97	
p-value			0.240	
Functioning Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	11.81	25.52	-30.56	-19.62
SD	17.243	21.562	24.496	24.706
Median	0.00	31.25	-37.50	-20.83
Min	0.0	0.0	-62.5	-68.8
Max	43.8	50.0	6.3	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-29.85	-17.74
Standard Error			7.422	6.359
LS Mean Difference from Placebo			-12.11	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.028	
95% CI			-30.12, 5.90	
p-value			0.184	

Functioning Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	13.19	29.17	-29.17	-15.97
SD	21.297	21.209	29.148	19.651
Median	0.00	25.00	-37.50	-17.71
Min	0.0	0.0	-62.5	-43.8
Max	50.0	56.3	12.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-28.46	-14.09
Standard Error			8.394	7.209
LS Mean Difference from Placebo			-14.37	
SE of LS Mean Difference from Placebo			10.412	
95% CI			-35.13, 6.40	
p-value			0.172	
Functioning Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	14.58	30.73	-27.78	-14.41
SD	14.658	18.552	15.968	18.875
Median	18.75	28.13	-31.25	-17.71
Min	0.0	0.0	-50.0	-43.8
Max	37.5	56.3	0.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-27.07	-12.53
Standard Error			6.789	5.805
LS Mean Difference from Placebo			-14.54	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.110	
95% CI			-30.72, 1.64	
p-value			0.077	
Functioning Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	9.72	27.08	-32.64	-18.06
SD	10.417	20.700	15.866	15.189
Median	6.25	31.25	-31.25	-20.83
Min	0.0	0.0	-62.5	-43.8
Max	25.0	50.0	-12.5	6.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-31.93	-16.18
Standard Error			7.589	6.505
LS Mean Difference from Placebo			-15.76	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.268	
95% CI			-34.24, 2.73	
p-value			0.094	
Functioning Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
N	16	22	16	22
Baseline [1]				
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)		
Mean	44.40	48.20		
SD	18.205	24.787		
Median	37.50	50.00		
Min	6.3	0.0		
Max	75.0	81.3		
Functioning Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	15 ( 93.8%)	22 (100.0%)	15 ( 93.8%)	22 (100.0%)
Mean	21.39	35.98	-23.06	-12.22
SD	19.199	19.311	27.146	22.870
Median	12.50	37.50	-18.75	-9.38
Min	0.0	0.0	-75.0	-50.0
Max	50.0	75.0	18.8	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-24.36	-10.32
Standard Error			5.079	4.215
LS Mean Difference from Placebo			-14.05	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.610	
95% CI			-27.23, -0.87	
p-value			0.037	

Functioning Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	26.94	27.38	-17.50	-20.73
SD	20.160	22.748	24.204	29.415
Median	37.50	25.00	-8.33	-12.50
Min	0.0	0.0	-66.7	-75.0
Max	50.0	68.8	12.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-18.81	-18.02
Standard Error			5.199	4.388
LS Mean Difference from Placebo			-0.79	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.814	
95% CI			-14.38, 12.79	
p-value			0.908	
Functioning Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	32.92	31.55	-11.53	-16.57
SD	21.029	24.565	34.637	27.830
Median	37.50	31.25	0.00	-18.75
Min	0.0	0.0	-66.7	-68.8
Max	58.3	81.3	52.1	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.84	-13.92
Standard Error			6.010	5.080
LS Mean Difference from Placebo			1.08	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.878	
95% CI			-14.62, 16.78	
p-value			0.891	
Functioning Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)
Mean	24.17	31.88	-20.28	-14.90
SD	18.879	22.480	23.851	29.122
Median	25.00	28.13	-25.00	-18.75
Min	0.0	0.0	-66.7	-56.3
Max	50.0	62.5	18.8	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-21.59	-13.22
Standard Error			4.739	4.101
LS Mean Difference from Placebo			-8.36	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.278	
95% CI			-20.88, 4.15	
p-value			0.187	
Functioning Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)
Mean	28.47	30.00	-15.97	-16.77
SD	26.278	20.338	23.970	24.506
Median	18.75	31.25	-12.50	-12.50
Min	0.0	0.0	-66.7	-62.5
Max	75.0	75.0	37.5	31.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-17.28	-15.45
Standard Error			5.454	4.717
LS Mean Difference from Placebo			-1.83	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.220	
95% CI			-16.23, 12.57	
p-value			0.801	
Functioning Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
N	24	17	24	17
Baseline [1]				
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)		
Mean	48.96	41.54		
SD	22.847	23.321		
Median	50.00	41.67		
Min	0.0	0.0		
Max	100.0	75.0		

Functioning Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)
Mean	28.53	35.05	-20.38	-6.50
SD	23.220	23.342	24.944	18.442
Median	25.00	31.25	-18.75	-6.25
Min	0.0	0.0	-81.3	-50.0
Max	75.0	83.3	12.5	31.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-19.03	-9.97
Standard Error			4.109	4.793
LS Mean Difference from Placebo			-9.06	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.316	
95% CI			-21.65, 3.54	
p-value			0.156	
Functioning Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)
Mean	18.75	32.35	-30.16	-9.19
SD	20.470	22.560	21.786	23.305
Median	12.50	37.50	-31.25	-6.25
Min	0.0	0.0	-62.5	-56.3
Max	62.5	75.0	6.3	43.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-28.81	-12.67
Standard Error			4.206	4.906
LS Mean Difference from Placebo			-16.14	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.466	
95% CI			-29.04, -3.25	
p-value			0.015	
Functioning Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)
Mean	22.01	36.76	-26.90	-4.78
SD	27.623	25.183	24.165	20.489
Median	6.25	37.50	-31.25	0.00
Min	0.0	0.0	-62.5	-50.0
Max	100.0	100.0	18.8	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-25.55	-8.26
Standard Error			4.859	5.664
LS Mean Difference from Placebo			-17.30	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.466	
95% CI			-32.18, -2.41	
p-value			0.023	
Functioning Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)
Mean	24.46	36.33	-24.46	-7.81
SD	20.892	18.711	20.721	18.533
Median	25.00	28.13	-25.00	-10.42
Min	0.0	6.3	-62.5	-37.5
Max	62.5	75.0	12.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-23.11	-9.97
Standard Error			3.835	4.570
LS Mean Difference from Placebo			-13.14	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.967	
95% CI			-25.04, -1.24	
p-value			0.031	
Functioning Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)
Mean	22.55	36.07	-26.36	-8.07
SD	22.435	22.279	28.638	27.991
Median	25.00	35.42	-25.00	-10.42
Min	0.0	0.0	-75.0	-56.3
Max	62.5	68.8	37.5	62.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-25.01	-9.93
Standard Error			4.412	5.256
LS Mean Difference from Placebo			-15.08	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.863	
95% CI			-28.76, -1.39	
p-value			0.031	

Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
N	18	14	18	14
Baseline [1]				
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)		
Mean	45.02	39.58		
SD	18.108	27.139		
Median	46.88	42.71		
Min	0.0	0.0		
Max	75.0	81.3		
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 4				
N (%)	17 (94.4%)	14 (100.0%)	17 (94.4%)	14 (100.0%)
Mean	25.00	29.91	-20.10	-9.67
SD	24.206	15.921	29.398	22.699
Median	18.75	25.00	-18.75	-10.42
Min	0.0	0.0	-75.0	-50.0
Max	75.0	56.3	18.8	31.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-20.56	-13.59
Standard Error			4.782	5.297
LS Mean Difference from Placebo			-6.97	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.124	
95% CI			-21.18, 7.24	
p-value			0.331	
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 8				
N (%)	17 (94.4%)	14 (100.0%)	17 (94.4%)	14 (100.0%)
Mean	19.49	25.00	-25.61	-14.58
SD	20.833	19.612	27.919	32.202
Median	12.50	21.88	-25.00	-10.42
Min	0.0	0.0	-66.7	-68.8
Max	50.0	62.5	12.5	43.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-26.07	-18.50
Standard Error			4.970	5.503
LS Mean Difference from Placebo			-7.57	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.404	
95% CI			-22.34, 7.19	
p-value			0.310	
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 12				
N (%)	17 (94.4%)	14 (100.0%)	17 (94.4%)	14 (100.0%)
Mean	21.32	30.80	-23.77	-8.78
SD	22.970	22.126	31.085	23.980
Median	12.50	28.13	-31.25	-10.42
Min	0.0	0.0	-66.7	-50.0
Max	50.0	62.5	18.8	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-24.24	-12.70
Standard Error			5.747	6.355
LS Mean Difference from Placebo			-11.54	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.558	
95% CI			-28.60, 5.52	
p-value			0.182	
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 18				
N (%)	17 (94.4%)	13 (92.9%)	17 (94.4%)	13 (92.9%)
Mean	24.26	30.29	-20.83	-12.34
SD	16.956	23.503	22.474	25.021
Median	25.00	25.00	-25.00	-16.67
Min	0.0	0.0	-66.7	-56.3
Max	50.0	62.5	12.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-21.30	-14.46
Standard Error			4.446	5.058
LS Mean Difference from Placebo			-6.83	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.722	
95% CI			-20.24, 6.57	
p-value			0.313	



Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 24				
N (%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)
Mean	25.74	25.64	-19.36	-16.99
SD	24.891	21.473	29.917	32.206
Median	25.00	25.00	-18.75	-12.50
Min	0.0	0.0	-66.7	-62.5
Max	75.0	62.5	37.5	62.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-19.82	-18.71
Standard Error			5.113	5.809
LS Mean Difference from Placebo			-1.11	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.728	
95% CI			-16.53, 14.30	
p-value			0.886	
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
N	22	25	22	25
Baseline [1]				
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)		
Mean	48.86	48.50		
SD	23.356	22.118		
Median	50.00	50.00		
Min	6.3	0.0		
Max	100.0	81.3		
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 4				
N (%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)
Mean	26.29	38.75	-22.52	-9.75
SD	20.118	22.877	22.570	20.454
Median	25.00	37.50	-18.75	-6.25
Min	0.0	0.0	-81.3	-50.0
Max	62.5	83.3	12.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-21.61	-8.25
Standard Error			4.324	3.945
LS Mean Difference from Placebo			-13.36	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.849	
95% CI			-25.02, -1.70	
p-value			0.025	
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 8				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)
Mean	24.01	32.29	-24.80	-16.15
SD	20.472	24.007	19.520	24.445
Median	25.00	37.50	-25.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-62.5	-75.0
Max	62.5	75.0	6.3	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-23.89	-14.02
Standard Error			4.492	4.162
LS Mean Difference from Placebo			-9.88	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.122	
95% CI			-22.08, 2.33	
p-value			0.111	
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 12				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)
Mean	30.36	35.68	-18.45	-12.76
SD	27.248	26.290	28.339	26.290
Median	31.25	37.50	-25.00	-15.63
Min	0.0	0.0	-62.5	-68.8
Max	100.0	100.0	52.1	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-17.54	-10.68
Standard Error			5.188	4.823
LS Mean Difference from Placebo			-6.86	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.082	
95% CI			-20.98, 7.26	
p-value			0.336	

Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 18				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)
Mean	24.40	35.87	-24.40	-11.41
SD	22.352	19.238	21.642	25.398
Median	25.00	31.25	-25.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-62.5	-50.0
Max	62.5	75.0	18.8	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-23.50	-10.25
Standard Error			4.023	3.794
LS Mean Difference from Placebo			-13.25	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.532	
95% CI			-24.28, -2.22	
p-value			0.019	
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 24				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)
Mean	24.21	36.68	-24.60	-10.60
SD	23.584	20.323	24.988	22.411
Median	18.75	37.50	-25.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-75.0	-56.3
Max	75.0	75.0	37.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-23.70	-9.78
Standard Error			4.620	4.368
LS Mean Difference from Placebo			-13.92	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.360	
95% CI			-26.60, -1.23	
p-value			0.032	
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
N	10	10	10	10
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)		
Mean	45.42	34.17		
SD	20.806	28.399		
Median	43.75	37.50		
Min	0.0	0.0		
Max	75.0	81.3		
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	21.53	25.00	-24.07	-9.17
SD	19.292	13.502	32.644	26.556
Median	18.75	25.00	-18.75	-12.50
Min	0.0	0.0	-75.0	-50.0
Max	43.8	50.0	12.5	31.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-23.12	-17.06
Standard Error			6.569	6.254
LS Mean Difference from Placebo			-6.06	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.065	
95% CI			-24.14, 12.01	
p-value			0.506	
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	20.83	21.25	-24.77	-12.92
SD	20.492	16.457	28.932	33.244
Median	25.00	21.88	-18.75	-14.58
Min	0.0	0.0	-66.7	-56.3
Max	43.8	50.0	6.3	43.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-23.81	-20.81
Standard Error			6.858	6.527
LS Mean Difference from Placebo			-3.01	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.463	
95% CI			-21.87, 15.86	
p-value			0.752	

Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	22.22	23.13	-23.38	-11.04
SD	24.026	20.423	33.134	27.146
Median	12.50	25.00	-31.25	-14.58
Min	0.0	0.0	-66.7	-50.0
Max	50.0	56.3	12.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-22.43	-18.93
Standard Error			7.912	7.524
LS Mean Difference from Placebo			-3.49	
SE of LS Mean Difference from Placebo			10.915	
95% CI			-25.25, 18.26	
p-value			0.750	
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)
Mean	18.06	31.25	-27.55	-6.71
SD	17.524	22.535	22.745	25.447
Median	12.50	25.00	-31.25	-16.67
Min	0.0	0.0	-66.7	-43.8
Max	50.0	62.5	6.3	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-26.59	-12.14
Standard Error			6.167	6.086
LS Mean Difference from Placebo			-14.46	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.654	
95% CI			-31.71, 2.80	
p-value			0.099	
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)
Mean	21.53	23.15	-24.07	-14.81
SD	29.992	21.985	33.964	35.774
Median	6.25	18.75	-18.75	-12.50
Min	0.0	0.0	-66.7	-62.5
Max	75.0	62.5	37.5	62.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-23.12	-19.71
Standard Error			7.109	7.016
LS Mean Difference from Placebo			-3.41	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.979	
95% CI			-23.31, 16.49	
p-value			0.734	
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
N	30	29	30	29
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)		
Mean	47.71	49.14		
SD	21.368	21.633		
Median	50.00	50.00		
Min	6.3	0.0		
Max	100.0	81.3		
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)
Mean	27.01	39.22	-20.62	-9.91
SD	22.600	21.886	23.500	19.261
Median	25.00	43.75	-18.75	-6.25
Min	0.0	0.0	-81.3	-50.0
Max	75.0	83.3	18.8	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-20.49	-7.82
Standard Error			3.660	3.637
LS Mean Difference from Placebo			-12.66	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.168	
95% CI			-22.97, -2.36	
p-value			0.017	

Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)
Mean	22.34	32.59	-25.29	-16.52
SD	20.825	23.836	21.877	25.243
Median	25.00	37.50	-25.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-62.5	-75.0
Max	62.5	75.0	12.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-25.16	-13.88
Standard Error			3.821	3.850
LS Mean Difference from Placebo			-11.28	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.433	
95% CI			-22.11, -0.45	
p-value			0.042	
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)
Mean	27.59	37.72	-20.04	-11.38
SD	26.215	25.201	28.616	25.003
Median	31.25	37.50	-25.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-62.5	-68.8
Max	100.0	100.0	52.1	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-19.91	-8.80
Standard Error			4.408	4.457
LS Mean Difference from Placebo			-11.11	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.277	
95% CI			-23.62, 1.40	
p-value			0.081	
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)
Mean	26.29	34.72	-21.34	-13.43
SD	20.416	20.461	21.684	24.982
Median	25.00	31.25	-18.75	-18.75
Min	0.0	0.0	-62.5	-56.3
Max	62.5	75.0	18.8	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-21.21	-11.62
Standard Error			3.436	3.513
LS Mean Difference from Placebo			-9.58	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.929	
95% CI			-19.41, 0.25	
p-value			0.056	
Functioning Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)
Mean	25.93	35.88	-21.70	-12.27
SD	22.143	20.259	25.213	22.832
Median	25.00	37.50	-18.75	-12.50
Min	0.0	0.0	-75.0	-56.3
Max	75.0	75.0	37.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-21.56	-10.76
Standard Error			3.961	4.062
LS Mean Difference from Placebo			-10.80	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.686	
95% CI			-22.14, 0.54	
p-value			0.062	
Note: The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst).				
[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.				
[2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis. For the Overall model, baseline investigator-confirmed attack rate, baseline AE-QoL, treatment, visit, and visit * treatment interaction are included as fixed effects, and subject is included as a random effect. For the subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level, treatment * subgroup level, visit * subgroup level, and treatment * subgroup level * visit as interaction terms. Hedges' g is calculated using the raw data.				

## Anhang 4-G-Tabelle 4-40: (Subgruppenanalyse) AE-QoL (Score der Domäne Erschöpfung/Gemütslage; ITT Population)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Region, North America				
N	27	28	27	28
Baseline [1]				
N (%)	27 (100.0%)	27 (96.4%)		
Mean	39.81	47.78		
SD	21.280	25.770		
Median	45.00	50.00		
Min	0.0	5.0		
Max	100.0	100.0		
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 4				
N (%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Mean	32.80	39.26	-8.60	-8.52
SD	16.837	20.177	17.590	17.310
Median	40.00	40.00	-10.00	-5.00
Min	0.0	5.0	-35.0	-55.0
Max	65.0	75.0	45.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.19	-6.09
Standard Error			2.843	2.753
LS Mean Difference from Placebo			-3.10	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.964	
95% CI			-11.01, 4.80	
p-value			0.436	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 8				
N (%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Mean	28.80	35.93	-12.60	-11.85
SD	21.276	21.305	23.634	19.323
Median	30.00	35.00	-10.00	-10.00
Min	0.0	0.0	-65.0	-60.0
Max	65.0	80.0	35.0	30.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.19	-9.42
Standard Error			3.420	3.305
LS Mean Difference from Placebo			-3.77	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.762	
95% CI			-13.26, 5.72	
p-value			0.431	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 12				
N (%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Mean	28.80	35.56	-12.60	-12.22
SD	26.390	21.228	26.383	21.677
Median	30.00	30.00	-10.00	-5.00
Min	0.0	0.0	-65.0	-70.0
Max	100.0	80.0	35.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.19	-9.79
Standard Error			3.779	3.650
LS Mean Difference from Placebo			-3.40	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.259	
95% CI			-13.88, 7.08	
p-value			0.520	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 18				
N (%)	25 (92.6%)	26 (92.9%)	25 (92.6%)	26 (92.9%)
Mean	30.00	32.31	-11.40	-17.12
SD	19.632	22.236	22.057	23.502
Median	25.00	35.00	-15.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-45.0	-80.0
Max	60.0	85.0	30.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.99	-13.91
Standard Error			3.518	3.450
LS Mean Difference from Placebo			1.92	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.934	
95% CI			-7.92, 11.76	
p-value			0.699	

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

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 24				
N (%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)
Mean	26.20	33.46	-15.20	-15.96
SD	23.062	22.395	24.430	26.945
Median	20.00	27.50	-15.00	-7.50
Min	0.0	0.0	-60.0	-80.0
Max	75.0	90.0	50.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.79	-12.75
Standard Error			4.003	3.909
LS Mean Difference from Placebo			-3.04	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.601	
95% CI			-14.21, 8.12	
p-value			0.589	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Region, Europe				
N	13	12	13	12
Baseline [1]				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	35.87	37.08		
SD	14.767	14.055		
Median	35.00	35.00		
Min	6.3	20.0		
Max	55.0	75.0		
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Region, Europe				
Week 4				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	30.38	33.33	-5.48	-3.75
SD	21.160	13.027	14.466	15.540
Median	25.00	35.00	-5.00	-5.00
Min	5.0	15.0	-40.0	-25.0
Max	65.0	55.0	20.0	20.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.55	-6.17
Standard Error			3.959	4.121
LS Mean Difference from Placebo			-2.38	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.675	
95% CI			-13.69, 8.94	
p-value			0.676	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Region, Europe				
Week 8				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	34.23	33.18	-1.63	-5.00
SD	19.879	16.321	11.056	16.583
Median	30.00	30.00	-5.00	-10.00
Min	5.0	10.0	-15.0	-25.0
Max	75.0	60.0	20.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-4.70	-5.65
Standard Error			4.756	5.086
LS Mean Difference from Placebo			0.94	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.933	
95% CI			-12.88, 14.76	
p-value			0.892	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Region, Europe				
Week 12				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	33.85	35.00	-2.02	-3.18
SD	17.339	13.038	12.370	15.045
Median	35.00	35.00	0.00	-5.00
Min	0.0	15.0	-25.0	-25.0
Max	65.0	55.0	13.8	20.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-5.09	-4.17
Standard Error			5.253	5.675
LS Mean Difference from Placebo			-0.92	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.706	
95% CI			-16.28, 14.44	
p-value			0.905	

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

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Region, Europe				
Week 18				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	28.08	34.50	-7.79	-5.50
SD	22.596	9.846	14.217	12.122
Median	25.00	32.50	-10.00	-5.00
Min	0.0	25.0	-35.0	-25.0
Max	70.0	50.0	15.0	10.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.86	-5.37
Standard Error			4.892	5.468
LS Mean Difference from Placebo			-5.49	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.311	
95% CI			-20.06, 9.08	
p-value			0.455	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Region, Europe				
Week 24				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	32.31	35.00	-3.56	-5.00
SD	20.475	18.856	14.287	16.330
Median	40.00	35.00	-5.00	-5.00
Min	0.0	0.0	-25.0	-30.0
Max	70.0	65.0	15.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-6.63	-4.96
Standard Error			5.563	6.190
LS Mean Difference from Placebo			-1.67	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.299	
95% CI			-18.21, 14.87	
p-value			0.841	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Sex, Male				
N	17	13	17	13
Baseline [1]				
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)		
Mean	39.71	46.15		
SD	17.895	23.018		
Median	40.00	45.00		
Min	0.0	5.0		
Max	70.0	80.0		
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Sex, Male				
Week 4				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)
Mean	30.63	38.85	-9.38	-7.31
SD	16.112	18.502	17.595	12.352
Median	27.50	35.00	-12.50	-10.00
Min	5.0	15.0	-30.0	-25.0
Max	55.0	70.0	45.0	10.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.56	-5.60
Standard Error			3.555	3.925
LS Mean Difference from Placebo			-4.96	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.294	
95% CI			-15.51, 5.60	
p-value			0.352	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Sex, Male				
Week 8				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)
Mean	29.06	38.85	-10.94	-7.31
SD	21.696	19.912	23.750	12.519
Median	30.00	35.00	-2.50	-10.00
Min	0.0	10.0	-65.0	-25.0
Max	55.0	80.0	20.0	15.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.12	-5.60
Standard Error			4.325	4.782
LS Mean Difference from Placebo			-6.52	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.446	
95% CI			-19.37, 6.33	
p-value			0.315	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Sex, Male				
Week 12				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)
Mean	26.88	36.54	-13.13	-9.62
SD	23.013	19.620	25.812	14.925
Median	30.00	30.00	-15.00	-10.00
Min	0.0	15.0	-65.0	-40.0
Max	80.0	80.0	35.0	10.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.31	-7.91
Standard Error			4.766	5.273
LS Mean Difference from Placebo			-6.40	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.106	
95% CI			-20.57, 7.77	
p-value			0.371	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Sex, Male				
Week 18				
N (%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)
Mean	27.81	31.82	-12.19	-20.45
SD	18.436	20.405	17.413	23.179
Median	25.00	25.00	-15.00	-15.00
Min	0.0	0.0	-45.0	-80.0
Max	60.0	60.0	25.0	10.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.37	-15.76
Standard Error			4.418	5.209
LS Mean Difference from Placebo			2.39	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.828	
95% CI			-11.22, 16.00	
p-value			0.727	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Sex, Male				
Week 24				
N (%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)
Mean	21.56	37.73	-18.44	-14.55
SD	17.002	17.658	16.504	23.922
Median	22.50	35.00	-15.00	-5.00
Min	0.0	5.0	-45.0	-55.0
Max	60.0	70.0	15.0	20.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-19.62	-9.89
Standard Error			4.991	5.810
LS Mean Difference from Placebo			-9.73	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.658	
95% CI			-24.98, 5.53	
p-value			0.208	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Sex, Female				
N				
	23	27	23	27
Baseline [1]				
N (%)	23 (100.0%)	26 ( 96.3%)		
Mean	37.66	43.65		
SD	20.630	23.646		
Median	40.00	37.50		
Min	5.0	5.0		
Max	100.0	100.0		
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Sex, Female				
Week 4				
N (%)	22 ( 95.7%)	26 ( 96.3%)	22 ( 95.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	32.95	36.73	-6.19	-6.92
SD	19.860	18.544	15.861	18.766
Median	35.00	37.50	-5.00	-5.00
Min	0.0	5.0	-40.0	-55.0
Max	65.0	75.0	25.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-7.79	-6.39
Standard Error			3.066	2.769
LS Mean Difference from Placebo			-1.40	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.145	
95% CI			-9.66, 6.07	
p-value			0.737	



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

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Sex, Female				
Week 8				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	31.82	33.20	-7.33	-11.20
SD	20.386	19.889	18.670	21.227
Median	30.00	35.00	-10.00	-10.00
Min	0.0	0.0	-35.0	-60.0
Max	75.0	75.0	35.0	30.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.92	-9.77
Standard Error			3.716	3.419
LS Mean Difference from Placebo			0.84	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.063	
95% CI			-9.25, 10.93	
p-value			0.868	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Sex, Female				
Week 12				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	33.18	34.80	-5.97	-9.60
SD	24.130	19.120	20.738	22.772
Median	30.00	35.00	-5.00	-5.00
Min	0.0	0.0	-60.0	-70.0
Max	100.0	75.0	35.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-7.56	-8.32
Standard Error			4.090	3.788
LS Mean Difference from Placebo			0.76	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.588	
95% CI			-10.37, 11.90	
p-value			0.892	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Sex, Female				
Week 18				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	30.45	33.40	-8.69	-11.00
SD	22.088	19.457	21.327	20.463
Median	30.00	35.00	-5.63	-5.00
Min	0.0	0.0	-45.0	-60.0
Max	70.0	85.0	30.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.29	-9.71
Standard Error			3.796	3.507
LS Mean Difference from Placebo			-0.58	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.182	
95% CI			-10.91, 9.75	
p-value			0.912	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Sex, Female				
Week 24				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	33.18	32.20	-5.97	-12.20
SD	24.424	22.734	24.306	25.539
Median	30.00	25.00	-2.50	-5.00
Min	0.0	0.0	-60.0	-80.0
Max	75.0	90.0	50.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-7.56	-10.94
Standard Error			4.281	3.971
LS Mean Difference from Placebo			3.38	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.852	
95% CI			-8.29, 15.04	
p-value			0.566	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
N	30	27	30	27
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)		
Mean	40.71	42.78		
SD	18.891	22.801		
Median	45.00	40.00		
Min	6.3	5.0		
Max	100.0	100.0		

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)
Mean	32.24	33.52	-8.66	-9.26
SD	18.926	16.688	14.790	16.391
Median	30.00	35.00	-10.00	-10.00
Min	0.0	5.0	-40.0	-55.0
Max	65.0	60.0	25.0	20.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.94	-10.20
Standard Error			2.717	2.711
LS Mean Difference from Placebo			-0.74	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.653	
95% CI			-8.02, 6.55	
p-value			0.841	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	33.10	31.54	-7.80	-11.92
SD	20.063	18.642	18.187	17.325
Median	35.00	30.00	-5.00	-10.00
Min	0.0	5.0	-45.0	-60.0
Max	75.0	80.0	35.0	10.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.08	-11.91
Standard Error			3.309	3.382
LS Mean Difference from Placebo			1.83	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.584	
95% CI			-7.30, 10.97	
p-value			0.690	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	32.93	34.62	-7.97	-8.85
SD	24.731	18.217	21.061	18.937
Median	30.00	30.00	-10.00	-5.00
Min	0.0	10.0	-60.0	-70.0
Max	100.0	80.0	35.0	15.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.25	-8.96
Standard Error			3.693	3.807
LS Mean Difference from Placebo			-1.29	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.173	
95% CI			-11.60, 9.02	
p-value			0.804	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	29.66	28.96	-11.25	-17.08
SD	21.252	17.996	20.283	21.915
Median	30.00	27.50	-10.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-45.0	-80.0
Max	70.0	60.0	30.0	5.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.52	-15.83
Standard Error			3.304	3.487
LS Mean Difference from Placebo			2.31	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.667	
95% CI			-6.99, 11.62	
p-value			0.622	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	30.00	33.96	-10.91	-12.08
SD	23.642	17.814	24.176	24.313
Median	25.00	35.00	-10.00	-5.00
Min	0.0	5.0	-60.0	-80.0
Max	75.0	70.0	50.0	20.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.18	-10.78
Standard Error			3.892	4.113
LS Mean Difference from Placebo			-2.40	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.543	
95% CI			-13.45, 8.65	
p-value			0.667	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
N	10	12	10	12
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	32.00	48.33		
SD	20.028	24.526		
Median	35.00	40.00		
Min	0.0	5.0		
Max	65.0	95.0		
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	31.11	46.25	-3.89	-2.08
SD	16.541	19.438	21.619	17.117
Median	25.00	45.00	-10.00	-2.50
Min	5.0	10.0	-30.0	-30.0
Max	50.0	75.0	45.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.79	3.66
Standard Error			5.180	4.410
LS Mean Difference from Placebo			-7.45	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.094	
95% CI			-19.60, 4.70	
p-value			0.226	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	22.78	42.92	-12.22	-5.42
SD	21.953	20.830	28.517	21.262
Median	20.00	42.50	-10.00	-10.00
Min	0.0	0.0	-65.0	-40.0
Max	55.0	75.0	20.0	30.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.12	0.33
Standard Error			6.191	5.298
LS Mean Difference from Placebo			-12.45	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.567	
95% CI			-27.54, 2.64	
p-value			0.104	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	22.78	37.08	-12.22	-11.25
SD	18.390	21.475	29.486	23.561
Median	30.00	40.00	-10.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-65.0	-50.0
Max	50.0	75.0	30.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.12	-5.51
Standard Error			6.855	5.879
LS Mean Difference from Placebo			-6.61	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.509	
95% CI			-23.58, 10.35	
p-value			0.440	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	28.33	40.83	-6.67	-7.50
SD	18.540	20.652	17.854	19.829
Median	25.00	37.50	-10.00	-10.00
Min	0.0	0.0	-35.0	-40.0
Max	60.0	85.0	25.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-6.57	-1.76
Standard Error			6.182	5.290
LS Mean Difference from Placebo			-4.81	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.554	
95% CI			-19.87, 10.26	
p-value			0.526	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	22.78	33.75	-12.22	-14.58
SD	16.223	27.726	13.944	26.582
Median	25.00	32.50	-15.00	-7.50
Min	0.0	0.0	-40.0	-60.0
Max	50.0	90.0	10.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.12	-8.84
Standard Error			7.201	6.181
LS Mean Difference from Placebo			-3.28	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.996	
95% CI			-21.22, 14.65	
p-value			0.716	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
N	16	22	16	22
Baseline [1]				
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)		
Mean	31.64	48.64		
SD	16.474	25.127		
Median	37.50	42.50		
Min	0.0	5.0		
Max	55.0	100.0		
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	15 ( 93.8%)	22 (100.0%)	15 ( 93.8%)	22 (100.0%)
Mean	28.67	40.00	-4.75	-8.64
SD	17.674	19.149	19.844	20.597
Median	25.00	40.00	-5.00	-10.00
Min	0.0	5.0	-40.0	-55.0
Max	55.0	75.0	45.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.07	-5.68
Standard Error			3.721	3.074
LS Mean Difference from Placebo			-3.39	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.899	
95% CI			-13.16, 6.37	
p-value			0.491	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	28.33	37.62	-5.08	-12.14
SD	15.314	22.171	13.599	22.725
Median	25.00	35.00	-10.00	-15.00
Min	5.0	0.0	-35.0	-60.0
Max	55.0	80.0	20.0	30.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.41	-8.02
Standard Error			4.522	3.793
LS Mean Difference from Placebo			-1.39	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.964	
95% CI			-13.27, 10.49	
p-value			0.817	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	29.00	37.62	-4.42	-12.14
SD	14.541	21.830	17.416	25.376
Median	30.00	35.00	-10.00	-5.00
Min	0.0	0.0	-40.0	-70.0
Max	55.0	80.0	30.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.74	-8.19
Standard Error			4.978	4.200
LS Mean Difference from Placebo			-0.55	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.571	
95% CI			-13.64, 12.54	
p-value			0.934	

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

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)
Mean	23.67	34.00	-9.75	-17.25
SD	18.270	21.861	19.481	26.728
Median	25.00	35.00	-6.25	-12.50
Min	0.0	0.0	-45.0	-80.0
Max	55.0	85.0	25.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.07	-12.43
Standard Error			4.601	3.956
LS Mean Difference from Placebo			-1.64	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.134	
95% CI			-13.86, 10.58	
p-value			0.790	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)
Mean	27.67	33.00	-5.75	-18.25
SD	18.980	24.028	17.562	28.575
Median	20.00	27.50	0.00	-17.50
Min	0.0	0.0	-35.0	-80.0
Max	60.0	90.0	15.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.07	-13.41
Standard Error			5.239	4.487
LS Mean Difference from Placebo			3.33	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.955	
95% CI			-10.52, 17.19	
p-value			0.633	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
N	24	17	24	17
Baseline [1]				
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)		
Mean	43.13	39.12		
SD	19.990	19.783		
Median	45.00	40.00		
Min	10.0	5.0		
Max	100.0	70.0		
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)
Mean	34.13	34.12	-9.35	-5.00
SD	18.565	17.161	14.005	10.000
Median	40.00	35.00	-10.00	-5.00
Min	0.0	10.0	-35.0	-25.0
Max	65.0	65.0	25.0	10.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.93	-6.65
Standard Error			2.958	3.451
LS Mean Difference from Placebo			-2.27	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.540	
95% CI			-11.33, 6.78	
p-value			0.618	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)
Mean	32.17	32.06	-11.30	-7.06
SD	23.781	16.589	24.272	11.866
Median	35.00	30.00	-5.00	-10.00
Min	0.0	5.0	-65.0	-25.0
Max	75.0	60.0	35.0	15.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.89	-8.71
Standard Error			3.613	4.212
LS Mean Difference from Placebo			-2.17	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.545	
95% CI			-13.23, 8.88	
p-value			0.696	

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

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)
Mean	31.52	32.65	-11.96	-6.47
SD	28.221	15.116	25.882	11.006
Median	35.00	30.00	-10.00	-5.00
Min	0.0	10.0	-65.0	-25.0
Max	100.0	65.0	35.0	15.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.54	-8.13
Standard Error			3.985	4.643
LS Mean Difference from Placebo			-3.41	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.115	
95% CI			-15.60, 8.78	
p-value			0.578	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)
Mean	33.04	31.56	-10.43	-9.69
SD	21.253	16.605	20.108	11.614
Median	30.00	32.50	-15.00	-10.00
Min	0.0	0.0	-45.0	-30.0
Max	70.0	60.0	30.0	10.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.02	-10.36
Standard Error			3.678	4.379
LS Mean Difference from Placebo			0.34	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.714	
95% CI			-11.05, 11.73	
p-value			0.953	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)
Mean	28.70	35.00	-14.78	-6.25
SD	24.365	17.795	24.190	17.559
Median	25.00	35.00	-15.00	-5.00
Min	0.0	0.0	-60.0	-60.0
Max	75.0	70.0	50.0	20.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.36	-6.95
Standard Error			4.198	4.974
LS Mean Difference from Placebo			-7.41	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.505	
95% CI			-20.38, 5.56	
p-value			0.258	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
N	18	14	18	14
Baseline [1]				
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)		
Mean	35.83	44.29		
SD	16.382	27.586		
Median	37.50	40.00		
Min	5.0	5.0		
Max	65.0	95.0		
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 4				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	28.53	36.79	-9.12	-7.50
SD	18.938	21.892	17.698	17.732
Median	30.00	30.00	-10.00	-7.50
Min	0.0	10.0	-40.0	-30.0
Max	55.0	75.0	25.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.42	-6.65
Standard Error			3.432	3.767
LS Mean Difference from Placebo			-4.77	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.099	
95% CI			-14.93, 5.40	
p-value			0.353	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 8				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	30.59	32.14	-7.06	-12.14
SD	18.615	25.170	22.711	18.157
Median	35.00	27.50	0.00	-20.00
Min	0.0	0.0	-65.0	-40.0
Max	55.0	80.0	35.0	30.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.36	-11.29
Standard Error			4.201	4.616
LS Mean Difference from Placebo			1.94	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.243	
95% CI			-10.51, 14.38	
p-value			0.758	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 12				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	28.82	31.43	-8.82	-12.86
SD	22.812	24.529	25.589	20.259
Median	25.00	22.50	-10.00	-20.00
Min	0.0	0.0	-65.0	-40.0
Max	80.0	80.0	35.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.12	-12.01
Standard Error			4.628	5.089
LS Mean Difference from Placebo			0.88	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.881	
95% CI			-12.83, 14.60	
p-value			0.898	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 18				
N (%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)
Mean	27.65	30.38	-10.00	-16.92
SD	21.148	25.695	20.156	27.275
Median	20.00	30.00	-10.00	-10.00
Min	0.0	0.0	-45.0	-80.0
Max	60.0	85.0	30.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.30	-14.56
Standard Error			4.296	4.857
LS Mean Difference from Placebo			2.26	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.489	
95% CI			-10.68, 15.20	
p-value			0.729	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 24				
N (%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)
Mean	30.59	32.31	-7.06	-15.00
SD	22.000	24.632	24.048	26.220
Median	25.00	30.00	-10.00	-5.00
Min	0.0	0.0	-45.0	-55.0
Max	65.0	90.0	50.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.36	-12.57
Standard Error			4.915	5.522
LS Mean Difference from Placebo			3.21	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.395	
95% CI			-11.53, 17.95	
p-value			0.666	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Baseline [1]				
N	22	25	22	25
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)		
Mean	40.74	44.60		
SD	21.522	20.913		
Median	45.00	45.00		
Min	0.0	5.0		
Max	100.0	100.0		

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 4				
N (%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)
Mean	34.76	37.80	-6.25	-6.80
SD	17.498	16.462	15.702	16.513
Median	30.00	40.00	-10.00	-5.00
Min	5.0	5.0	-35.0	-55.0
Max	65.0	60.0	45.0	20.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-6.99	-5.82
Standard Error			3.093	2.816
LS Mean Difference from Placebo			-1.18	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.188	
95% CI			-9.53, 7.17	
p-value			0.779	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 8				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)
Mean	30.71	36.88	-10.30	-8.54
SD	22.709	16.273	19.429	19.138
Median	30.00	35.00	-10.00	-7.50
Min	0.0	5.0	-45.0	-60.0
Max	75.0	65.0	20.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.04	-6.60
Standard Error			3.783	3.497
LS Mean Difference from Placebo			-4.44	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.157	
95% CI			-14.72, 5.84	
p-value			0.392	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 12				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)
Mean	31.90	37.71	-9.11	-7.71
SD	24.621	15.107	21.239	20.376
Median	30.00	35.00	-10.00	-5.00
Min	0.0	10.0	-60.0	-70.0
Max	100.0	65.0	30.0	20.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.85	-5.93
Standard Error			4.168	3.875
LS Mean Difference from Placebo			-3.92	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.696	
95% CI			-15.27, 7.44	
p-value			0.494	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 18				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)
Mean	30.71	34.35	-10.30	-12.17
SD	20.204	15.397	19.637	17.827
Median	30.00	35.00	-15.00	-10.00
Min	0.0	0.0	-45.0	-60.0
Max	70.0	60.0	25.0	10.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.04	-9.77
Standard Error			3.869	3.652
LS Mean Difference from Placebo			-1.27	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.328	
95% CI			-11.89, 9.36	
p-value			0.813	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 24				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)
Mean	26.43	34.78	-14.58	-11.74
SD	22.591	19.568	20.184	24.384
Median	20.00	35.00	-15.00	-5.00
Min	0.0	0.0	-60.0	-80.0
Max	75.0	70.0	20.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.33	-9.33
Standard Error			4.425	4.168
LS Mean Difference from Placebo			-6.00	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.085	
95% CI			-18.13, 6.13	
p-value			0.327	



Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
N	10	10	10	10
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)		
Mean	32.50	36.00		
SD	19.614	21.960		
Median	37.50	37.50		
Min	0.0	5.0		
Max	65.0	80.0		
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	33.33	29.00	-2.22	-7.00
SD	18.540	17.288	25.263	19.889
Median	40.00	27.50	0.00	-7.50
Min	5.0	10.0	-40.0	-30.0
Max	55.0	70.0	45.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-5.37	-10.15
Standard Error			4.756	4.455
LS Mean Difference from Placebo			4.78	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.468	
95% CI			-8.12, 17.67	
p-value			0.463	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	27.78	21.50	-7.78	-14.50
SD	20.173	16.338	27.054	20.337
Median	25.00	17.50	5.00	-22.50
Min	0.0	0.0	-65.0	-40.0
Max	55.0	55.0	20.0	30.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.93	-17.65
Standard Error			5.690	5.350
LS Mean Difference from Placebo			6.72	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.770	
95% CI			-8.77, 22.21	
p-value			0.390	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	28.33	22.50	-7.22	-13.50
SD	27.500	16.874	32.988	23.100
Median	30.00	17.50	-5.00	-20.00
Min	0.0	0.0	-65.0	-40.0
Max	80.0	60.0	35.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.37	-16.65
Standard Error			6.315	5.948
LS Mean Difference from Placebo			6.28	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.639	
95% CI			-10.95, 23.50	
p-value			0.470	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)
Mean	27.22	27.22	-8.33	-12.22
SD	25.874	19.058	22.913	23.994
Median	25.00	30.00	-5.00	-15.00
Min	0.0	0.0	-40.0	-40.0
Max	60.0	60.0	25.0	35.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.48	-13.27
Standard Error			5.954	5.820
LS Mean Difference from Placebo			1.78	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.290	
95% CI			-14.75, 18.31	
p-value			0.831	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)
Mean	26.11	22.22	-9.44	-17.22
SD	25.345	15.230	22.001	25.139
Median	25.00	25.00	0.00	-25.00
Min	0.0	0.0	-40.0	-50.0
Max	60.0	40.0	15.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.60	-18.05
Standard Error			6.736	6.550
LS Mean Difference from Placebo			5.45	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.363	
95% CI			-13.22, 24.12	
p-value			0.562	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
N	30	29	30	29
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)		
Mean	40.54	47.41		
SD	19.101	23.208		
Median	42.50	45.00		
Min	6.3	5.0		
Max	100.0	100.0		
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)
Mean	31.55	40.34	-9.18	-7.07
SD	18.376	18.024	12.792	15.897
Median	30.00	40.00	-10.00	-5.00
Min	0.0	5.0	-35.0	-55.0
Max	65.0	75.0	25.0	20.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.19	-4.66
Standard Error			2.636	2.627
LS Mean Difference from Placebo			-5.53	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.744	
95% CI			-12.99, 1.94	
p-value			0.144	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)
Mean	31.55	40.00	-9.18	-8.21
SD	21.133	18.856	18.929	18.064
Median	30.00	37.50	-10.00	-7.50
Min	0.0	5.0	-45.0	-60.0
Max	75.0	80.0	35.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.19	-4.98
Standard Error			3.159	3.188
LS Mean Difference from Placebo			-5.21	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.508	
95% CI			-14.19, 3.78	
p-value			0.252	
Fatigue/Mood Total Score Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)
Mean	31.21	40.00	-9.53	-8.21
SD	22.704	17.847	19.601	19.351
Median	30.00	35.00	-10.00	-5.00
Min	0.0	10.0	-60.0	-70.0
Max	100.0	80.0	35.0	20.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.53	-5.10
Standard Error			3.508	3.558
LS Mean Difference from Placebo			-5.43	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.016	
95% CI			-15.43, 4.57	
p-value			0.283	

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
<b>Fatigue/Mood Total Score</b> Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)
Mean	30.00	34.81	-10.73	-14.44
SD	18.898	19.586	18.873	21.001
Median	25.00	35.00	-15.00	-10.00
Min	0.0	0.0	-45.0	-80.0
Max	70.0	85.0	30.0	10.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.74	-10.76
Standard Error			3.306	3.398
LS Mean Difference from Placebo			-0.98	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.763	
95% CI			-10.47, 8.52	
p-value			0.838	
<b>Fatigue/Mood Total Score</b> Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)
Mean	28.97	37.78	-11.77	-11.48
SD	21.480	21.721	22.379	24.916
Median	25.00	35.00	-15.00	-5.00
Min	0.0	0.0	-80.0	-80.0
Max	75.0	90.0	50.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.77	-7.83
Standard Error			3.743	3.841
LS Mean Difference from Placebo			-4.95	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.382	
95% CI			-15.67, 5.78	
p-value			0.361	
Note: The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst).				
[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.				
[2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis. For the Overall model, baseline investigator-confirmed attack rate, baseline AE-QoL, treatment, visit, and visit * treatment interaction are included as fixed effects, and subject is included as a random effect. For the subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level, treatment * subgroup level, visit * subgroup level, and treatment * subgroup level * visit as interaction terms. Hedges' g is calculated using the raw data.				

Anhang 4-G-Tabelle 4-41: (Subgruppenanalyse) AE-QoL (Score der Domäne Angst/Schamgefühl; ITT Population)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
<b>Fears/Shame Total Score</b> Subgroup = Region, North America				
N	27	28	27	28
Baseline [1]				
N (%)	27 (100.0%)	27 ( 96.4%)		
Mean	48.46	54.94		
SD	23.375	27.976		
Median	45.83	58.33		
Min	8.3	8.3		
Max	100.0	100.0		
<b>Fears/Shame Total Score</b> Subgroup = Region, North America				
Week 4				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)
Mean	36.33	44.29	-12.67	-10.65
SD	26.503	24.300	22.742	23.237
Median	29.17	37.50	-8.33	-4.17
Min	0.0	8.3	-70.8	-58.3
Max	95.8	100.0	37.5	29.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.25	-8.66
Standard Error			3.812	3.676
LS Mean Difference from Placebo			-4.58	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.302	
95% CI			-15.16, 5.99	
p-value			0.390	

Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 8				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)
Mean	33.50	39.97	-15.50	-14.97
SD	23.493	22.356	24.957	23.091
Median	33.33	37.50	-20.83	-20.83
Min	0.0	0.0	-66.7	-62.5
Max	75.0	91.7	41.7	29.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.08	-12.99
Standard Error			3.692	3.561
LS Mean Difference from Placebo			-3.10	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.136	
95% CI			-13.33, 7.14	
p-value			0.549	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 12				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)
Mean	30.83	39.66	-18.17	-15.28
SD	27.428	19.453	22.563	23.428
Median	25.00	37.50	-12.50	-16.67
Min	0.0	0.0	-62.5	-70.8
Max	100.0	87.5	20.8	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-18.75	-13.29
Standard Error			3.764	3.630
LS Mean Difference from Placebo			-5.45	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.236	
95% CI			-15.89, 4.98	
p-value			0.301	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 18				
N (%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)
Mean	29.17	40.38	-19.83	-16.03
SD	21.348	20.405	16.851	25.487
Median	29.17	39.58	-20.83	-12.50
Min	0.0	0.0	-62.5	-75.0
Max	70.8	79.2	12.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-20.41	-13.12
Standard Error			3.479	3.403
LS Mean Difference from Placebo			-7.30	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.875	
95% CI			-17.02, 2.42	
p-value			0.139	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 24				
N (%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)
Mean	29.33	40.22	-19.67	-16.19
SD	22.162	21.920	25.188	26.492
Median	25.00	37.50	-16.67	-16.67
Min	0.0	0.0	-66.7	-75.0
Max	75.0	91.7	41.7	41.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-20.25	-13.10
Standard Error			4.290	4.176
LS Mean Difference from Placebo			-7.15	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.993	
95% CI			-19.10, 4.80	
p-value			0.237	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
N	13	12	13	12
Baseline [1]				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	46.79	43.75		
SD	22.832	20.218		
Median	50.00	43.75		
Min	8.3	12.5		
Max	95.8	79.2		

Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 4				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	42.95	43.54	-3.85	-0.21
SD	25.252	18.478	15.258	13.689
Median	29.17	45.83	-4.17	4.17
Min	8.3	10.0	-29.2	-25.0
Max	100.0	70.8	20.8	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-5.06	-2.39
Standard Error			5.275	5.515
LS Mean Difference from Placebo			-2.67	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.616	
95% CI			-17.86, 12.52	
p-value			0.727	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 8				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	45.51	41.67	-1.28	-0.38
SD	25.991	22.127	11.333	11.997
Median	41.67	37.50	4.17	-4.17
Min	12.5	4.2	-25.0	-20.8
Max	100.0	70.8	16.7	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.49	-2.52
Standard Error			5.109	5.492
LS Mean Difference from Placebo			0.03	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.483	
95% CI			-14.88, 14.94	
p-value			0.997	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 12				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	33.97	39.09	-12.82	-2.95
SD	29.504	19.775	15.447	14.726
Median	33.33	37.50	-12.50	0.00
Min	0.0	5.0	-41.7	-37.5
Max	100.0	70.8	4.2	12.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.03	-5.13
Standard Error			5.209	5.614
LS Mean Difference from Placebo			-8.90	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.641	
95% CI			-24.12, 6.33	
p-value			0.248	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 18				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	37.50	35.00	-9.29	-6.25
SD	32.676	15.738	16.593	14.061
Median	20.83	35.42	-4.17	-4.17
Min	0.0	0.0	-37.5	-33.3
Max	100.0	54.2	12.5	12.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.50	-7.70
Standard Error			4.813	5.394
LS Mean Difference from Placebo			-2.80	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.209	
95% CI			-17.17, 11.57	
p-value			0.699	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 24				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	39.42	35.00	-7.37	-6.25
SD	34.511	23.668	20.210	19.370
Median	33.33	35.42	-8.33	-12.50
Min	0.0	0.0	-41.7	-29.2
Max	100.0	83.3	29.2	33.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.58	-6.71
Standard Error			5.940	6.601
LS Mean Difference from Placebo			-1.88	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.864	
95% CI			-19.54, 15.79	
p-value			0.833	

Fears/Shame Total Score Subgroup = Sex, Male				
N	17	13	17	13
Baseline [1]				
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)		
Mean	41.42	45.83		
SD	24.182	27.057		
Median	37.50	37.50		
Min	8.3	8.3		
Max	91.7	87.5		
Fears/Shame Total Score Subgroup = Sex, Male				
Week 4				
N (%)	16 (94.1%)	13 (100.0%)	16 (94.1%)	13 (100.0%)
Mean	29.69	43.27	-11.20	-2.56
SD	22.198	21.486	26.862	23.480
Median	25.00	37.50	-6.25	4.17
Min	0.0	12.5	-70.8	-58.3
Max	79.2	83.3	37.5	29.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.07	-4.32
Standard Error			4.800	5.263
LS Mean Difference from Placebo			-10.75	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.086	
95% CI			-24.88, 3.39	
p-value			0.134	
Fears/Shame Total Score Subgroup = Sex, Male				
Week 8				
N (%)	16 (94.1%)	13 (100.0%)	16 (94.1%)	13 (100.0%)
Mean	27.60	41.03	-13.28	-4.81
SD	22.967	16.912	29.195	23.805
Median	18.75	37.50	-12.50	0.00
Min	0.0	20.8	-66.7	-62.5
Max	70.8	70.8	41.7	29.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-17.15	-6.57
Standard Error			4.764	5.223
LS Mean Difference from Placebo			-10.59	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.031	
95% CI			-24.60, 3.43	
p-value			0.137	
Fears/Shame Total Score Subgroup = Sex, Male				
Week 12				
N (%)	16 (94.1%)	13 (100.0%)	16 (94.1%)	13 (100.0%)
Mean	18.75	40.38	-22.14	-5.45
SD	20.972	17.379	21.555	24.731
Median	12.50	33.33	-18.75	0.00
Min	0.0	12.5	-62.5	-70.8
Max	79.2	70.8	20.8	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-26.01	-7.21
Standard Error			4.596	5.035
LS Mean Difference from Placebo			-18.80	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.778	
95% CI			-32.31, -5.29	
p-value			0.007	
Fears/Shame Total Score Subgroup = Sex, Male				
Week 18				
N (%)	16 (94.1%)	11 (84.6%)	16 (94.1%)	11 (84.6%)
Mean	19.53	39.77	-21.35	-8.33
SD	16.437	16.495	17.930	22.746
Median	22.92	33.33	-20.83	0.00
Min	0.0	12.5	-62.5	-54.2
Max	58.3	70.8	12.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-25.23	-7.63
Standard Error			4.325	5.010
LS Mean Difference from Placebo			17.59	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.577	
95% CI			-30.71, -4.48	
p-value			0.009	

Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 24				
N (%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)
Mean	19.53	35.23	-21.35	-12.88
SD	18.678	14.715	17.865	33.461
Median	14.58	29.17	-16.67	-4.17
Min	0.0	12.5	-66.7	-75.0
Max	70.8	62.5	4.2	41.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-25.23	-10.99
Standard Error			5.308	6.101
LS Mean Difference from Placebo			-14.24	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.053	
95% CI			-30.29, 1.82	
p-value			0.081	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
N	23	27	23	27
Baseline [1]				
N (%)	23 (100.0%)	26 ( 96.3%)		
Mean	52.72	54.33		
SD	21.194	25.671		
Median	54.17	50.00		
Min	12.5	8.3		
Max	100.0	100.0		
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 4				
N (%)	22 ( 95.7%)	26 ( 96.3%)	22 ( 95.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	45.08	44.46	-8.52	-9.87
SD	26.992	23.290	15.402	19.927
Median	39.58	41.67	-6.25	-4.17
Min	0.0	8.3	-45.8	-58.3
Max	100.0	100.0	16.7	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-7.02	-7.95
Standard Error			4.091	3.730
LS Mean Difference from Placebo			0.93	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.531	
95% CI			-10.10, 11.96	
p-value			0.867	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 8				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	44.89	40.17	-8.71	-13.83
SD	23.812	24.559	15.796	19.864
Median	43.75	37.50	-8.33	-8.33
Min	0.0	0.0	-37.5	-50.0
Max	100.0	91.7	16.7	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-7.21	-11.60
Standard Error			4.061	3.745
LS Mean Difference from Placebo			4.39	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.521	
95% CI			-6.61, 15.40	
p-value			0.429	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 12				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	41.48	39.03	-12.12	-14.97
SD	28.622	20.526	18.807	19.908
Median	41.67	37.50	-8.33	-15.83
Min	0.0	0.0	-54.2	-50.0
Max	100.0	87.5	16.7	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.61	-12.79
Standard Error			3.918	3.615
LS Mean Difference from Placebo			2.17	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.329	
95% CI			-8.45, 12.79	
p-value			0.685	

Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 18				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	41.10	38.50	-12.50	-15.50
SD	27.588	20.528	16.214	23.401
Median	45.83	37.50	-12.50	-12.50
Min	0.0	0.0	-45.8	-75.0
Max	100.0	79.2	12.5	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.99	-13.40
Standard Error			3.686	3.403
LS Mean Difference from Placebo			2.40	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.015	
95% CI			-7.60, 12.40	
p-value			0.633	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 24				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	42.42	40.33	-11.17	-13.67
SD	28.337	24.905	27.319	20.851
Median	45.83	37.50	-6.25	-16.67
Min	0.0	0.0	-66.7	-45.8
Max	100.0	91.7	41.7	33.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.67	-11.54
Standard Error			4.525	4.199
LS Mean Difference from Placebo			1.87	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.172	
95% CI			-10.44, 14.18	
p-value			0.763	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
N	30	27	30	27
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)		
Mean	52.08	49.85		
SD	23.488	25.013		
Median	50.00	50.00		
Min	8.3	8.3		
Max	100.0	87.5		
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)
Mean	39.94	40.65	-12.21	-9.20
SD	27.221	22.126	18.228	21.561
Median	29.17	33.33	-8.33	-4.17
Min	0.0	8.3	-70.8	-58.3
Max	100.0	79.2	8.3	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.93	-9.69
Standard Error			3.740	3.757
LS Mean Difference from Placebo			-2.24	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.087	
95% CI			-12.38, 7.90	
p-value			0.661	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	40.23	40.06	-11.93	-9.29
SD	24.379	21.701	21.003	21.709
Median	33.33	35.42	-8.33	-6.25
Min	0.0	4.2	-66.7	-62.5
Max	100.0	83.3	41.7	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.65	-9.50
Standard Error			3.794	3.852
LS Mean Difference from Placebo			-2.15	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.200	
95% CI			-12.52, 8.21	
p-value			0.680	



Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	35.78	38.65	-16.38	-10.71
SD	29.453	20.136	20.652	22.264
Median	37.50	33.33	-8.33	-6.25
Min	0.0	5.0	-62.5	-70.8
Max	100.0	87.5	16.7	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.10	-10.95
Standard Error			3.744	3.801
LS Mean Difference from Placebo			-5.15	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.126	
95% CI			-15.37, 5.06	
p-value			0.318	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	35.06	38.02	-17.10	-12.67
SD	27.560	19.976	18.037	23.489
Median	33.33	37.50	-16.67	-10.42
Min	0.0	0.0	-62.5	-75.0
Max	100.0	79.2	12.5	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.82	-11.48
Standard Error			3.534	3.660
LS Mean Difference from Placebo			-5.34	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.875	
95% CI			-15.06, 4.39	
p-value			0.277	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	36.06	35.59	-16.09	-15.10
SD	29.300	21.245	26.882	25.562
Median	33.33	29.17	-16.67	-16.67
Min	0.0	0.0	-66.7	-75.0
Max	100.0	83.3	41.7	33.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.81	-13.36
Standard Error			4.215	4.404
LS Mean Difference from Placebo			-2.45	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.916	
95% CI			-14.25, 9.34	
p-value			0.680	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
N	10	12	10	12
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	35.42	55.21		
SD	16.345	29.200		
Median	35.42	47.92		
Min	8.3	8.3		
Max	58.3	100.0		
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	34.26	51.74	-1.39	-3.47
SD	22.124	22.081	26.842	20.554
Median	29.17	45.83	-4.17	-4.17
Min	0.0	29.2	-58.3	-54.2
Max	70.8	100.0	37.5	29.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-5.75	0.00
Standard Error			7.093	6.040
LS Mean Difference from Placebo			-5.75	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.516	
95% CI			-22.73, 11.22	
p-value			0.501	

Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	29.17	41.32	-6.48	-13.89
SD	25.259	23.601	26.607	21.345
Median	20.83	39.58	0.00	-8.33
Min	0.0	0.0	-58.3	-41.7
Max	70.8	91.7	33.3	29.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.84	-10.41
Standard Error			7.186	6.121
LS Mean Difference from Placebo			-0.43	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.651	
95% CI			-17.67, 16.81	
p-value			0.960	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	19.44	41.32	-16.20	-13.89
SD	17.554	17.984	20.565	21.638
Median	12.50	41.67	-12.50	-16.67
Min	0.0	0.0	-45.8	-45.8
Max	50.0	75.0	20.8	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-20.56	-10.41
Standard Error			7.100	6.046
LS Mean Difference from Placebo			-10.15	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.526	
95% CI			-27.15, 6.84	
p-value			0.238	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	22.22	40.63	-13.43	-14.58
SD	15.590	18.129	15.278	23.335
Median	20.83	37.50	-12.50	-8.33
Min	0.0	0.0	-33.3	-50.0
Max	50.0	70.8	12.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-17.79	-11.11
Standard Error			6.744	5.732
LS Mean Difference from Placebo			-6.68	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.004	
95% CI			-22.65, 9.29	
p-value			0.407	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	22.22	45.14	-13.43	-10.07
SD	14.130	23.626	11.927	24.130
Median	25.00	43.75	-8.33	-10.42
Min	0.0	0.0	-33.3	-45.8
Max	50.0	91.7	4.2	41.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-17.79	-6.59
Standard Error			7.905	6.754
LS Mean Difference from Placebo			-11.19	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.688	
95% CI			-30.51, 8.12	
p-value			0.252	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
N	16	22	16	22
Baseline [1]				
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)		
Mean	47.92	54.92		
SD	20.806	28.337		
Median	52.08	56.25		
Min	12.5	8.3		
Max	95.8	100.0		

Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	15 ( 93.8%)	22 (100.0%)	15 ( 93.8%)	22 (100.0%)
Mean	40.00	46.48	8.89	8.45
SD	27.131	22.112	21.470	23.223
Median	37.50	43.75	-8.33	-4.17
Min	0.0	8.3	-45.8	-58.3
Max	100.0	79.2	37.5	29.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.38	-6.11
Standard Error			4.981	4.155
LS Mean Difference from Placebo			-3.27	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.498	
95% CI			-16.22, 9.69	
p-value			0.617	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	46.11	42.86	-2.78	-11.71
SD	22.574	24.761	16.112	24.847
Median	45.83	41.67	-8.33	-8.33
Min	16.7	0.0	-25.0	-62.5
Max	100.0	83.3	33.3	29.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.27	-9.02
Standard Error			4.811	4.071
LS Mean Difference from Placebo			5.75	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.314	
95% CI			-6.83, 18.34	
p-value			0.365	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	39.44	39.52	-9.44	-15.04
SD	24.644	22.933	18.532	25.564
Median	41.67	37.50	-8.33	-12.50
Min	0.0	0.0	-45.8	-70.8
Max	100.0	87.5	20.8	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.93	-12.39
Standard Error			4.775	4.048
LS Mean Difference from Placebo			2.46	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.272	
95% CI			-10.04, 14.96	
p-value			0.696	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)
Mean	36.67	38.75	-12.22	-16.04
SD	27.871	22.340	16.552	25.837
Median	33.33	37.50	-4.17	-14.58
Min	0.0	0.0	-45.8	-75.0
Max	100.0	79.2	8.3	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.71	-12.58
Standard Error			4.534	3.925
LS Mean Difference from Placebo			-0.13	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.011	
95% CI			-12.12, 11.86	
p-value			0.983	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)
Mean	41.11	37.92	-7.78	-16.88
SD	27.498	25.575	24.186	28.787
Median	45.83	39.58	-4.17	-16.67
Min	0.0	0.0	-58.3	-75.0
Max	100.0	83.3	41.7	41.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.27	-12.81
Standard Error			5.491	4.720
LS Mean Difference from Placebo			4.55	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.252	
95% CI			-9.92, 19.01	
p-value			0.533	

Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
N	24	17	24	17
Baseline [1]				
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)		
Mean	47.92	47.06		
SD	24.666	22.953		
Median	43.75	45.83		
Min	8.3	16.7		
Max	100.0	100.0		
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	23 (95.8%)	17 (100.0%)	23 (95.8%)	17 (100.0%)
Mean	37.68	40.93	-10.14	-6.13
SD	25.700	23.116	20.675	18.757
Median	29.17	33.33	-4.17	-4.17
Min	0.0	12.5	-70.8	-58.3
Max	95.8	100.0	20.8	16.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.16	-7.50
Standard Error			4.031	4.692
LS Mean Difference from Placebo			-3.66	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.168	
95% CI			-15.96, 8.64	
p-value			0.555	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	23 (95.8%)	17 (100.0%)	23 (95.8%)	17 (100.0%)
Mean	32.07	37.50	-15.76	-9.56
SD	24.919	18.340	24.359	16.910
Median	25.00	33.33	-16.67	-8.33
Min	0.0	16.7	-66.7	-45.8
Max	75.0	91.7	41.7	16.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.77	-10.93
Standard Error			3.895	4.533
LS Mean Difference from Placebo			-5.84	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.958	
95% CI			-17.72, 6.03	
p-value			0.330	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	23 (95.8%)	17 (100.0%)	23 (95.8%)	17 (100.0%)
Mean	26.99	39.46	-20.83	-7.60
SD	29.136	14.215	20.605	15.882
Median	12.50	37.50	-12.50	-8.33
Min	0.0	25.0	-62.5	-37.5
Max	100.0	75.0	4.2	12.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-21.85	-8.97
Standard Error			3.865	4.499
LS Mean Difference from Placebo			-12.88	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.913	
95% CI			-24.67, -1.09	
p-value			0.033	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	23 (95.8%)	16 (94.1%)	23 (95.8%)	16 (94.1%)
Mean	28.99	39.06	-18.84	-9.90
SD	24.246	14.975	17.627	19.477
Median	25.00	37.50	-16.67	-4.17
Min	0.0	12.5	-62.5	-50.0
Max	75.0	70.8	12.5	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-19.85	-10.07
Standard Error			3.672	4.355
LS Mean Difference from Placebo			-9.79	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.679	
95% CI			-21.11, 1.54	
p-value			0.089	

Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)
Mean	27.36	39.84	-20.47	-9.11
SD	25.802	17.871	23.128	18.894
Median	20.83	37.50	-16.67	-8.33
Min	0.0	20.8	-66.7	-41.7
Max	91.7	91.7	29.2	29.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-21.48	-9.08
Standard Error			4.443	5.252
LS Mean Difference from Placebo			-12.40	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.863	
95% CI			-26.09, 1.28	
p-value			0.075	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
N	18	14	18	14
Baseline [1]				
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)		
Mean	46.99	50.30		
SD	22.223	30.856		
Median	52.08	52.08		
Min	8.3	8.3		
Max	95.8	100.0		
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 4				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	36.03	41.96	-11.76	-8.33
SD	28.372	21.648	19.107	25.053
Median	29.17	39.58	-8.33	-6.25
Min	0.0	8.3	-58.3	-58.3
Max	100.0	83.3	16.7	29.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.55	-8.02
Standard Error			4.672	5.150
LS Mean Difference from Placebo			-4.53	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.948	
95% CI			-18.39, 9.33	
p-value			0.516	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 8				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	39.22	36.31	-8.58	-13.99
SD	29.465	20.636	23.127	24.872
Median	41.67	35.42	-8.33	-12.50
Min	0.0	0.0	-58.3	-62.5
Max	100.0	66.7	41.7	29.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.36	-13.67
Standard Error			4.637	5.111
LS Mean Difference from Placebo			4.31	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.895	
95% CI			-9.44, 18.06	
p-value			0.534	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 12				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	31.62	33.33	-16.18	-16.96
SD	28.453	18.418	18.685	25.761
Median	37.50	33.33	-12.50	-18.75
Min	0.0	0.0	-45.8	-70.8
Max	100.0	66.7	16.7	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.96	-16.65
Standard Error			4.557	5.023
LS Mean Difference from Placebo			-0.31	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.776	
95% CI			-13.82, 13.20	
p-value			0.963	

Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 18				
N (%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)
Mean	35.54	37.18	-12.25	-15.71
SD	28.033	21.072	14.692	23.518
Median	37.50	37.50	-16.67	-8.33
Min	0.0	0.0	-33.3	-54.2
Max	100.0	70.8	12.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.04	-13.54
Standard Error			4.260	4.810
LS Mean Difference from Placebo			0.50	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.419	
95% CI			-12.30, 13.30	
p-value			0.938	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 24				
N (%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)
Mean	37.25	35.90	-10.54	-16.99
SD	29.184	20.521	20.735	31.248
Median	45.83	37.50	-8.33	-20.83
Min	0.0	0.0	-41.7	-75.0
Max	100.0	70.8	41.7	41.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.32	-14.43
Standard Error			5.225	5.867
LS Mean Difference from Placebo			3.11	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.851	
95% CI			-12.55, 18.76	
p-value			0.693	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
N	22	25	22	25
Baseline [1]				
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)		
Mean	48.67	52.17		
SD	23.966	23.696		
Median	45.83	50.00		
Min	8.3	12.5		
Max	100.0	100.0		
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 4				
N (%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)
Mean	40.67	45.23	-7.94	-6.93
SD	24.292	23.206	22.240	19.180
Median	37.50	41.67	-4.17	-4.17
Min	0.0	10.0	-70.8	-58.3
Max	95.8	100.0	37.5	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.76	-5.99
Standard Error			4.226	3.852
LS Mean Difference from Placebo			-2.77	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.724	
95% CI			-14.18, 8.65	
p-value			0.630	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 8				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)
Mean	36.31	42.88	-12.30	-8.85
SD	20.756	22.838	21.829	19.439
Median	29.17	37.50	-8.33	-8.33
Min	8.3	4.2	-66.7	-50.0
Max	70.8	91.7	33.3	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.12	-7.66
Standard Error			4.194	3.868
LS Mean Difference from Placebo			-5.47	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.713	
95% CI			-16.85, 5.92	
p-value			0.342	

Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 12				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)
Mean	32.14	43.09	-16.47	-8.65
SD	27.955	19.225	22.067	19.096
Median	25.00	39.58	-12.50	-6.25
Min	0.0	5.0	-62.5	-50.0
Max	100.0	87.5	20.8	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-17.29	-7.49
Standard Error			4.122	3.807
LS Mean Difference from Placebo			-9.80	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.619	
95% CI			-21.00, 1.40	
p-value			0.085	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 18				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)
Mean	29.17	39.86	-19.44	-11.96
SD	23.863	18.413	18.881	23.311
Median	25.00	37.50	-12.50	-8.33
Min	0.0	0.0	-62.5	-75.0
Max	75.0	79.2	12.5	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-20.27	-10.25
Standard Error			3.857	3.613
LS Mean Difference from Placebo			-10.02	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.296	
95% CI			-20.58, 0.55	
p-value			0.063	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 24				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)
Mean	29.17	40.40	-19.44	-11.41
SD	25.207	23.383	26.264	20.955
Median	25.00	37.50	-12.50	-12.50
Min	0.0	0.0	-66.7	-41.7
Max	91.7	91.7	29.2	33.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-20.27	-9.22
Standard Error			4.721	4.425
LS Mean Difference from Placebo			-11.05	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.478	
95% CI			23.97, 1.87	
p-value			0.092	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
N	10	10	10	10
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)		
Mean	38.75	43.33		
SD	24.693	27.160		
Median	31.25	41.67		
Min	8.3	8.3		
Max	95.8	83.3		
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	38.43	36.67	-0.93	-6.67
SD	32.461	14.272	19.407	24.470
Median	29.17	35.42	-4.17	-6.25
Min	4.2	8.3	-29.2	-58.3
Max	100.0	62.5	37.5	29.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-4.47	-9.29
Standard Error			6.507	6.096
LS Mean Difference from Placebo			4.82	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.866	
95% CI			-12.86, 22.51	
p-value			0.588	

Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	43.52	30.42	4.17	-12.92
SD	33.857	18.535	25.769	27.319
Median	50.00	33.33	8.33	-12.50
Min	0.0	0.0	-29.2	-62.5
Max	100.0	66.7	41.7	29.2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.62	-15.54
Standard Error			6.273	5.871
LS Mean Difference from Placebo			16.17	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.539	
95% CI			-0.86, 33.19	
p-value			0.062	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	30.56	27.08	-8.80	-16.25
SD	34.169	15.372	20.880	28.154
Median	37.50	31.25	-8.33	-18.75
Min	0.0	0.0	-41.7	-70.8
Max	100.0	54.2	20.8	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.34	-18.88
Standard Error			6.212	5.908
LS Mean Difference from Placebo			6.54	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.594	
95% CI			-10.59, 23.67	
p-value			0.449	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)
Mean	32.41	35.19	-6.94	-11.11
SD	32.860	20.530	14.878	20.199
Median	25.00	37.50	-4.17	-8.33
Min	0.0	0.0	-33.3	-37.5
Max	100.0	62.5	12.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.49	-11.22
Standard Error			5.963	5.757
LS Mean Difference from Placebo			0.73	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.237	
95% CI			-15.70, 17.16	
p-value			0.930	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)
Mean	37.04	34.72	-2.31	-11.57
SD	34.764	20.412	23.303	28.396
Median	29.17	37.50	-4.17	-20.83
Min	0.0	0.0	-41.7	-54.2
Max	100.0	70.8	41.7	41.7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-5.86	-11.03
Standard Error			7.256	6.993
LS Mean Difference from Placebo			5.17	
SE of LS Mean Difference from Placebo			10.033	
95% CI			-14.83, 25.18	
p-value			0.608	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
N	30	29	30	29
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)		
Mean	50.97	54.31		
SD	21.876	25.600		
Median	50.00	50.00		
Min	8.3	12.5		
Max	100.0	100.0		



Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)
Mean	38.65	46.61	-12.36	-7.70
SD	24.242	24.308	20.668	20.362
Median	33.33	41.67	-8.33	-4.17
Min	0.0	10.0	-70.8	-58.3
Max	95.8	100.0	20.8	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.36	-5.80
Standard Error			3.603	3.586
LS Mean Difference from Placebo			-6.57	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.092	
95% CI			-16.72, 3.59	
p-value			0.201	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)
Mean	35.78	44.05	-15.23	-9.97
SD	21.551	22.321	19.200	19.423
Median	33.33	37.50	-12.50	-8.33
Min	0.0	4.2	-66.7	-50.0
Max	75.0	91.7	8.3	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.24	-7.83
Standard Error			3.471	3.490
LS Mean Difference from Placebo			-7.41	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.933	
95% CI			-17.24, 2.42	
p-value			0.137	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)
Mean	32.33	43.93	-18.68	-10.09
SD	26.203	18.792	19.971	19.449
Median	25.00	41.67	-12.50	-8.33
Min	0.0	5.0	-62.5	-50.0
Max	100.0	87.5	4.2	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-18.69	-7.97
Standard Error			3.493	3.516
LS Mean Difference from Placebo			-10.72	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.967	
95% CI			-20.62, -0.82	
p-value			0.034	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)
Mean	31.90	40.12	-19.11	-14.04
SD	23.682	18.924	17.198	24.327
Median	29.17	37.50	-16.67	-8.33
Min	0.0	0.0	-62.5	-75.0
Max	75.0	79.2	12.5	20.8
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-19.12	-11.39
Standard Error			3.297	3.362
LS Mean Difference from Placebo			-7.73	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.724	
95% CI			-17.15, 1.69	
p-value			0.106	
Fears/Shame Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)
Mean	31.47	40.12	-19.54	-14.04
SD	24.690	22.972	23.175	24.134
Median	29.17	37.50	-16.67	-12.50
Min	0.0	0.0	-66.7	-75.0
Max	91.7	91.7	29.2	33.3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-19.55	-10.97
Standard Error			4.022	4.101
LS Mean Difference from Placebo			-8.58	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.755	
95% CI			-20.06, 2.89	
p-value			0.140	

Note: The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst).

[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.

[2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis. For the Overall model, baseline investigator-confirmed attack rate, baseline AE-QoL, treatment, visit, and visit \* treatment interaction are included as fixed effects, and subject is included as a random effect. For the subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level, treatment \* subgroup level, visit \* subgroup level, and treatment \* subgroup level \* visit as interaction terms. Hedges' g is calculated using the raw data.

Anhang 4-G-Tabelle 4-42: (Subgruppenanalyse) AE-QoL (Score der Domäne Ernährung; ITT Population)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Nutrition Total Score Subgroup = Region, North America				
N	27	28	27	28
Baseline [1]				
N (%)	27 (100.0%)	27 (96.4%)		
Mean	32.41	36.57		
SD	24.821	26.838		
Median	25.00	37.50		
Min	0.0	0.0		
Max	100.0	87.5		
Nutrition Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 4				
N (%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Mean	25.00	30.09	-8.00	-6.48
SD	25.516	18.753	16.489	25.563
Median	12.50	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-62.5
Max	75.0	62.5	37.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.34	-4.75
Standard Error			3.576	3.441
LS Mean Difference from Placebo			-3.58	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.961	
95% CI			-13.48, 6.31	
p-value			0.472	
Nutrition Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 8				
N (%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Mean	19.00	26.39	-14.00	-10.19
SD	24.238	18.454	20.829	23.266
Median	0.00	25.00	-12.50	-12.50
Min	0.0	0.0	-50.0	-62.5
Max	75.0	62.5	37.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.34	-8.46
Standard Error			3.371	3.244
LS Mean Difference from Placebo			-5.88	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.677	
95% CI			-15.20, 3.44	
p-value			0.213	
Nutrition Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 12				
N (%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Mean	20.00	27.31	-13.00	-9.26
SD	26.270	21.661	20.246	25.616
Median	12.50	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-75.0
Max	100.0	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.34	-7.53
Standard Error			3.775	3.632
LS Mean Difference from Placebo			-5.81	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.238	
95% CI			-16.25, 4.64	
p-value			0.271	

Nutrition Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 18				
N (%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)
Mean	23.00	27.88	-10.00	-9.62
SD	21.854	24.826	20.729	26.055
Median	25.00	25.00	-12.50	-12.50
Min	0.0	0.0	-50.0	-75.0
Max	62.5	87.5	37.5	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.34	-7.54
Standard Error			3.597	3.513
LS Mean Difference from Placebo			-2.79	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.027	
95% CI			-12.82, 7.23	
p-value			0.580	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 24				
N (%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)
Mean	22.50	27.88	-10.50	-9.62
SD	25.259	23.534	25.176	26.530
Median	25.00	25.00	0.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-50.0	-62.5
Max	87.5	87.5	25.0	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.84	-7.68
Standard Error			3.998	3.900
LS Mean Difference from Placebo			-3.16	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.584	
95% CI			-14.29, 7.98	
p-value			0.574	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
N	13	12	13	12
Baseline [1]				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	29.81	28.13		
SD	23.127	20.032		
Median	25.00	25.00		
Min	0.0	0.0		
Max	75.0	50.0		
Nutrition Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 4				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	21.15	23.96	-8.65	-4.17
SD	21.277	19.553	20.656	20.179
Median	12.50	25.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-50.0
Max	62.5	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.20	-6.19
Standard Error			4.952	5.172
LS Mean Difference from Placebo			-4.01	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.147	
95% CI			-18.27, 10.24	
p-value			0.576	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 8				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	21.15	25.00	-8.65	-2.27
SD	21.277	16.771	20.656	14.597
Median	25.00	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-37.5
Max	62.5	50.0	37.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.20	-4.24
Standard Error			4.668	5.045
LS Mean Difference from Placebo			-5.96	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.858	
95% CI			-19.63, 7.70	
p-value			0.387	

Nutrition Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 12				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	23.08	20.45	-6.73	-6.82
SD	20.314	15.076	25.318	17.996
Median	25.00	25.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-50.0
Max	62.5	50.0	25.0	12.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.28	-8.82
Standard Error			5.228	5.672
LS Mean Difference from Placebo			0.54	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.700	
95% CI			-14.81, 15.89	
p-value			0.944	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 18				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	22.12	22.50	-7.69	-5.00
SD	23.471	9.860	17.334	20.582
Median	25.00	25.00	0.00	-6.25
Min	0.0	0.0	-37.5	-25.0
Max	75.0	37.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.24	-6.68
Standard Error			4.981	5.631
LS Mean Difference from Placebo			-2.57	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.503	
95% CI			-17.52, 12.39	
p-value			0.733	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 24				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	23.08	22.50	-6.73	-5.00
SD	24.920	16.457	20.801	17.873
Median	12.50	25.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-50.0
Max	62.5	50.0	25.0	12.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.28	-6.64
Standard Error			5.538	6.244
LS Mean Difference from Placebo			-1.65	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.332	
95% CI			-18.25, 14.96	
p-value			0.844	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
N	17	13	17	13
Baseline [1]				
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)		
Mean	27.94	25.96		
SD	22.330	23.641		
Median	25.00	25.00		
Min	0.0	0.0		
Max	75.0	62.5		
Nutrition Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 4				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)
Mean	21.88	31.73	-6.25	5.77
SD	22.592	18.125	16.457	18.830
Median	12.50	25.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-37.5
Max	62.5	62.5	37.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.21	2.50
Standard Error			4.370	4.835
LS Mean Difference from Placebo			-10.71	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.480	
95% CI			-23.63, 2.21	
p-value			0.103	

Nutrition Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 8				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)
Mean	17.97	29.81	-10.16	3.85
SD	21.875	18.070	24.672	15.633
Median	6.25	37.50	-18.75	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-25.0
Max	62.5	62.5	37.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.11	0.58
Standard Error			4.135	4.574
LS Mean Difference from Placebo			-12.69	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.127	
95% CI			-24.90, -0.47	
p-value			0.042	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 12				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)
Mean	14.84	25.00	-13.28	-0.96
SD	17.806	19.094	23.922	12.972
Median	12.50	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-25.0
Max	62.5	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.24	-4.23
Standard Error			4.707	5.210
LS Mean Difference from Placebo			-11.01	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.987	
95% CI			-24.93, 2.92	
p-value			0.120	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 18				
N (%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)
Mean	16.41	26.14	-11.72	-1.14
SD	19.748	19.728	19.077	18.920
Median	12.50	25.00	-18.75	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-25.0
Max	62.5	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.67	-4.53
Standard Error			4.480	5.290
LS Mean Difference from Placebo			-9.14	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.893	
95% CI			-22.89, 4.60	
p-value			0.189	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 24				
N (%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)
Mean	14.84	19.32	-13.28	-7.95
SD	21.515	19.656	23.922	18.769
Median	0.00	25.00	-6.25	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-37.5
Max	62.5	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.24	-11.67
Standard Error			4.961	5.813
LS Mean Difference from Placebo			-3.56	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.608	
95% CI			-18.73, 11.60	
p-value			0.641	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
N				
	23	27	23	27
Baseline [1]				
N (%)	23 (100.0%)	26 ( 96.3%)		
Mean	34.24	37.98		
SD	25.343	25.120		
Median	25.00	37.50		
Min	0.0	0.0		
Max	100.0	87.5		

Nutrition Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 4				
N (%)	22 ( 95.7%)	26 ( 96.3%)	22 ( 95.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	25.00	26.44	-9.66	-11.54
SD	25.296	19.470	18.871	24.219
Median	18.75	25.00	-12.50	-6.25
Min	0.0	0.0	-37.5	-62.5
Max	75.0	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.45	-9.09
Standard Error			3.742	3.416
LS Mean Difference from Placebo			-0.36	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.064	
95% CI			10.46, 9.73	
p-value			0.943	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 8				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	21.02	24.00	-13.64	-14.00
SD	24.210	17.648	17.639	21.445
Median	12.50	25.00	-12.50	-12.50
Min	0.0	0.0	-50.0	-62.5
Max	75.0	62.5	12.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.43	-11.31
Standard Error			3.543	3.282
LS Mean Difference from Placebo			-2.12	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.830	
95% CI			-11.75, 7.51	
p-value			0.662	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 12				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	25.57	25.50	-9.09	-12.50
SD	27.407	20.879	20.839	26.761
Median	25.00	25.00	-6.25	-12.50
Min	0.0	0.0	-50.0	-75.0
Max	100.0	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.89	-9.82
Standard Error			4.028	3.744
LS Mean Difference from Placebo			0.93	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.500	
95% CI			-10.03, 11.90	
p-value			0.866	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 18				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	27.27	26.50	-7.39	-11.50
SD	23.028	22.913	19.918	26.250
Median	25.00	25.00	-6.25	-12.50
Min	0.0	0.0	-50.0	-75.0
Max	75.0	87.5	37.5	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-7.18	-8.86
Standard Error			3.835	3.566
LS Mean Difference from Placebo			1.68	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.239	
95% CI			-8.77, 12.12	
p-value			0.750	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 24				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	28.41	29.50	-6.25	-8.50
SD	25.930	22.209	23.385	26.693
Median	25.00	25.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-62.5
Max	87.5	87.5	25.0	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-6.04	-5.85
Standard Error			4.245	3.953
LS Mean Difference from Placebo			-0.20	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.801	
95% CI			-11.77, 11.37	
p-value			0.973	

Nutrition Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month				
N	30	27	30	27
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)		
Mean	32.92	29.63		
SD	26.564	23.551		
Median	25.00	25.00		
Min	0.0	0.0		
Max	100.0	87.5		
Nutrition Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month				
Week 4				
N (%)	29 (96.7%)	27 (100.0%)	29 (96.7%)	27 (100.0%)
Mean	24.57	25.00	-8.62	-4.63
SD	24.884	18.345	16.738	24.305
Median	12.50	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-62.5
Max	75.0	62.5	25.0	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.44	-7.02
Standard Error			3.463	3.502
LS Mean Difference from Placebo			-2.42	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.753	
95% CI			-11.89, 7.06	
p-value			0.613	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month				
Week 8				
N (%)	29 (96.7%)	26 (96.3%)	29 (96.7%)	26 (96.3%)
Mean	22.84	23.56	-10.34	-5.77
SD	23.874	16.706	18.621	20.685
Median	25.00	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-62.5
Max	75.0	50.0	37.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.16	-8.14
Standard Error			3.288	3.357
LS Mean Difference from Placebo			-3.02	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.522	
95% CI			-12.04, 5.99	
p-value			0.506	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month				
Week 12				
N (%)	29 (96.7%)	26 (96.3%)	29 (96.7%)	26 (96.3%)
Mean	24.57	23.56	-8.62	-5.77
SD	25.766	19.146	21.418	25.058
Median	25.00	25.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-75.0
Max	100.0	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.44	-8.15
Standard Error			3.638	3.741
LS Mean Difference from Placebo			-1.28	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.060	
95% CI			-11.37, 8.80	
p-value			0.801	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month				
Week 18				
N (%)	29 (96.7%)	24 (88.9%)	29 (96.7%)	24 (88.9%)
Mean	25.43	22.40	-7.76	-7.81
SD	22.530	21.487	19.311	26.275
Median	25.00	25.00	-12.50	-12.50
Min	0.0	0.0	-50.0	-75.0
Max	75.0	87.5	37.5	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.57	-9.83
Standard Error			3.461	3.655
LS Mean Difference from Placebo			1.25	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.876	
95% CI			-8.48, 10.98	
p-value			0.798	

Nutrition Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq$ 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	28.02	24.48	-5.17	-5.73
SD	25.803	20.350	23.508	27.082
Median	25.00	25.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-62.5
Max	87.5	87.5	25.0	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-5.99	-7.85
Standard Error			3.743	3.965
LS Mean Difference from Placebo			1.86	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.306	
95% CI			-8.71, 12.44	
p-value			0.726	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
N	10	12	10	12
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	27.50	43.75		
SD	14.191	26.382		
Median	25.00	50.00		
Min	0.0	0.0		
Max	50.0	87.5		
Nutrition Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	20.83	35.42	-6.94	-8.33
SD	21.651	19.094	21.751	23.436
Median	25.00	31.25	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-62.5
Max	50.0	62.5	37.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-7.49	-1.08
Standard Error			6.487	5.593
LS Mean Difference from Placebo			-6.41	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.901	
95% CI			-22.16, 9.33	
p-value			0.420	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	9.72	31.25	-18.06	-12.50
SD	17.430	19.584	26.598	22.613
Median	0.00	31.25	-25.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-50.0	-50.0
Max	50.0	62.5	37.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-18.60	-5.25
Standard Error			6.186	5.331
LS Mean Difference from Placebo			-13.36	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.466	
95% CI			-28.24, 1.53	
p-value			0.078	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	9.72	29.17	-18.06	-14.58
SD	13.661	22.191	23.478	19.094
Median	0.00	25.00	-25.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-50.0	-50.0
Max	37.5	62.5	25.0	12.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-18.60	-7.33
Standard Error			6.788	5.855
LS Mean Difference from Placebo			-11.27	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.331	
95% CI			-27.88, 5.33	
p-value			0.180	



Nutrition Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	13.89	34.38	-13.89	-9.38
SD	19.207	20.729	20.199	21.403
Median	0.00	31.25	-25.00	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-50.0
Max	50.0	62.5	12.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.44	-2.12
Standard Error			6.483	5.590
LS Mean Difference from Placebo			-12.32	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.895	
95% CI			-28.07, 3.44	
p-value			0.123	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	5.56	30.21	-22.22	-13.54
SD	9.081	24.690	19.543	17.237
Median	0.00	37.50	-25.00	-6.25
Min	0.0	0.0	-50.0	-50.0
Max	25.0	62.5	0.0	0.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-22.77	-6.29
Standard Error			6.969	6.012
LS Mean Difference from Placebo			-16.48	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.589	
95% CI			-33.61, 0.64	
p-value			0.059	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
N	16	22	16	22
Baseline [1]				
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)		
Mean	31.25	36.36		
SD	21.409	24.063		
Median	25.00	37.50		
Min	0.0	0.0		
Max	75.0	87.5		
Nutrition Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	15 ( 93.8%)	22 (100.0%)	15 ( 93.8%)	22 (100.0%)
Mean	20.00	29.55	-11.67	-6.82
SD	21.023	20.610	22.394	24.919
Median	12.50	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-62.5
Max	62.5	62.5	37.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.45	-4.75
Standard Error			4.577	3.802
LS Mean Difference from Placebo			-7.70	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.958	
95% CI			-19.58, 4.18	
p-value			0.200	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	21.67	27.98	-10.00	-8.33
SD	23.842	16.726	20.702	23.827
Median	12.50	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-62.5
Max	62.5	62.5	37.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.78	-6.07
Standard Error			4.350	3.681
LS Mean Difference from Placebo			-4.71	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.707	
95% CI			-16.08, 6.67	
p-value			0.412	

Nutrition Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	23.33	22.02	-8.33	-14.29
SD	20.521	19.326	22.984	26.007
Median	25.00	25.00	-12.50	-12.50
Min	0.0	0.0	-37.5	-75.0
Max	62.5	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.12	-12.04
Standard Error			4.793	4.060
LS Mean Difference from Placebo			2.92	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.290	
95% CI			-9.61, 15.46	
p-value			0.643	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)
Mean	26.67	25.63	-5.00	-11.25
SD	22.592	19.649	20.485	26.252
Median	25.00	25.00	-12.50	-12.50
Min	0.0	0.0	-37.5	-75.0
Max	75.0	62.5	37.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-5.78	-8.57
Standard Error			4.584	3.969
LS Mean Difference from Placebo			2.79	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.072	
95% CI			-9.32, 14.89	
p-value			0.648	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)
Mean	25.00	25.00	-6.67	-11.88
SD	24.091	20.679	18.819	23.464
Median	12.50	25.00	0.00	-6.25
Min	0.0	0.0	-50.0	-62.5
Max	62.5	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-7.45	-9.13
Standard Error			5.131	4.434
LS Mean Difference from Placebo			1.68	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.789	
95% CI			-11.85, 15.22	
p-value			0.805	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
N	24	17	24	17
Baseline [1]				
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)		
Mean	31.77	30.88		
SD	26.059	26.560		
Median	25.00	25.00		
Min	0.0	0.0		
Max	100.0	87.5		
Nutrition Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)
Mean	26.09	26.47	-5.98	-4.41
SD	25.814	17.049	14.036	22.939
Median	25.00	25.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-62.5
Max	75.0	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-6.70	-5.78
Standard Error			3.701	4.308
LS Mean Difference from Placebo			0.92	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.669	
95% CI			-12.22, 10.39	
p-value			0.872	

Nutrition Total Score				
Subgroup = Weight Category, $\geq$ 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)
Mean	18.48	23.53	-13.59	-7.35
SD	22.885	19.204	20.955	18.253
Median	12.50	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-50.0
Max	75.0	62.5	37.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-14.31	-8.72
Standard Error			3.517	4.094
LS Mean Difference from Placebo			-5.58	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.387	
95% CI			-16.32, 5.16	
p-value			0.303	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Weight Category, $\geq$ 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)
Mean	19.57	29.41	-12.50	-1.47
SD	26.604	20.701	21.651	18.159
Median	12.50	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-37.5
Max	100.0	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.22	-2.84
Standard Error			3.875	4.510
LS Mean Difference from Placebo			-10.38	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.937	
95% CI			-22.21, 1.46	
p-value			0.085	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Weight Category, $\geq$ 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)
Mean	20.11	27.34	-11.96	-4.69
SD	21.892	24.672	18.647	22.302
Median	25.00	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-37.5
Max	62.5	87.5	25.0	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.68	-5.70
Standard Error			3.706	4.414
LS Mean Difference from Placebo			-6.98	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.755	
95% CI			-18.45, 4.50	
p-value			0.229	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Weight Category, $\geq$ 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)
Mean	21.20	28.13	-10.87	-3.91
SD	25.682	23.496	26.464	25.298
Median	12.50	25.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-37.5
Max	87.5	87.5	25.0	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.59	-5.23
Standard Error			4.148	4.932
LS Mean Difference from Placebo			-6.36	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.436	
95% CI			-19.20, 6.47	
p-value			0.326	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
N	18	14	18	14
Baseline [1]				
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)		
Mean	30.56	26.79		
SD	21.101	26.338		
Median	31.25	25.00		
Min	0.0	0.0		
Max	62.5	75.0		

Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 4				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	19.85	28.57	-11.03	1.79
SD	24.630	21.047	16.466	23.440
Median	12.50	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-50.0
Max	75.0	62.5	12.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.92	-1.03
Standard Error			4.272	4.727
LS Mean Difference from Placebo			-10.89	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.355	
95% CI			-23.56, 1.79	
p-value			0.091	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 8				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	19.12	22.32	-11.76	-4.46
SD	24.653	22.563	17.383	21.710
Median	0.00	18.75	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-50.0
Max	75.0	62.5	12.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.66	-7.28
Standard Error			4.109	4.549
LS Mean Difference from Placebo			-5.37	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.112	
95% CI			-17.56, 6.81	
p-value			0.382	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 12				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	14.71	21.43	-16.18	-5.36
SD	23.064	22.696	20.139	22.315
Median	0.00	18.75	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-50.0
Max	75.0	62.5	12.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-17.07	-8.18
Standard Error			4.513	4.992
LS Mean Difference from Placebo			-8.89	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.713	
95% CI			-22.27, 4.49	
p-value			0.190	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 18				
N (%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)
Mean	26.47	24.04	-4.41	-3.85
SD	23.751	24.718	20.224	20.656
Median	25.00	25.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-25.0	-50.0
Max	75.0	62.5	37.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-5.30	-6.43
Standard Error			4.294	4.882
LS Mean Difference from Placebo			1.12	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.485	
95% CI			-11.81, 14.06	
p-value			0.863	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 24				
N (%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)
Mean	21.32	18.27	-9.56	-9.62
SD	25.297	22.601	23.188	23.471
Median	12.50	12.50	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-50.0
Max	87.5	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.45	-12.38
Standard Error			4.815	5.463
LS Mean Difference from Placebo			1.93	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.267	
95% CI			-12.56, 16.42	
p-value			0.791	

Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
N	22	25	22	25
Baseline [1]				
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)		
Mean	32.39	38.00		
SD	26.631	23.794		
Median	25.00	37.50		
Min	0.0	0.0		
Max	100.0	87.5		
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 4				
N (%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)
Mean	26.79	28.00	-5.95	-10.00
SD	23.481	18.143	18.800	23.385
Median	25.00	25.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-62.5
Max	75.0	62.5	37.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-6.57	-7.54
Standard Error			3.859	3.534
LS Mean Difference from Placebo			0.96	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.233	
95% CI			-9.47, 11.40	
p-value			0.855	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 8				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)
Mean	20.24	28.13	-12.50	-9.90
SD	22.177	14.394	23.385	21.168
Median	12.50	25.00	-12.50	-6.25
Min	0.0	0.0	-50.0	-62.5
Max	62.5	50.0	37.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.12	-7.19
Standard Error			3.713	3.452
LS Mean Difference from Placebo			-5.93	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.072	
95% CI			-16.04, 4.18	
p-value			0.246	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 12				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)
Mean	26.19	27.60	-6.55	-10.42
SD	24.336	18.423	22.919	24.358
Median	25.00	25.00	0.00	-6.25
Min	0.0	0.0	-50.0	-75.0
Max	100.0	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-7.17	-7.74
Standard Error			4.075	3.798
LS Mean Difference from Placebo			0.57	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.573	
95% CI			-10.54, 11.68	
p-value			0.919	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 18				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)
Mean	19.64	27.72	-13.10	-10.87
SD	20.756	20.281	18.318	26.464
Median	25.00	25.00	-12.50	-12.50
Min	0.0	0.0	-50.0	-75.0
Max	62.5	87.5	12.5	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.72	-7.80
Standard Error			3.878	3.675
LS Mean Difference from Placebo			-5.92	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.348	
95% CI			-16.59, 4.75	
p-value			0.272	

Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 24				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)
Mean	23.81	30.98	-8.93	-7.61
SD	24.970	20.250	24.413	25.209
Median	12.50	25.00	0.00	-12.50
Min	0.0	0.0	-50.0	-62.5
Max	62.5	87.5	25.0	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.55	-4.54
Standard Error			4.346	4.118
LS Mean Difference from Placebo			-5.01	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.991	
95% CI			-16.96, 6.93	
p-value			0.406	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
N	10	10	10	10
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)		
Mean	23.75	23.75		
SD	20.792	26.647		
Median	25.00	18.75		
Min	0.0	0.0		
Max	50.0	75.0		
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	16.67	20.00	-6.94	-3.75
SD	20.729	15.811	23.478	25.035
Median	12.50	25.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-50.0
Max	50.0	37.5	37.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.85	-8.39
Standard Error			6.022	5.659
LS Mean Difference from Placebo			-2.45	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.200	
95% CI			-18.80, 13.90	
p-value			0.766	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	15.28	18.75	-8.33	-5.00
SD	19.543	21.449	24.206	24.438
Median	0.00	12.50	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-50.0
Max	50.0	62.5	37.5	37.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.24	-9.64
Standard Error			5.725	5.375
LS Mean Difference from Placebo			-2.59	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.786	
95% CI			-18.11, 12.93	
p-value			0.740	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	11.11	17.50	-12.50	-6.25
SD	14.583	19.720	23.385	26.517
Median	0.00	18.75	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-50.0
Max	37.5	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-16.40	-10.89
Standard Error			6.348	5.972
LS Mean Difference from Placebo			-5.51	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.655	
95% CI			-22.76, 11.74	
p-value			0.526	

Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)
Mean	22.22	22.22	-1.39	-2.78
SD	18.517	22.341	17.053	24.026
Median	25.00	25.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-25.0	-50.0
Max	50.0	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-5.29	-6.98
Standard Error			6.045	5.911
LS Mean Difference from Placebo			1.69	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.391	
95% CI			-15.05, 18.43	
p-value			0.841	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)
Mean	12.50	11.11	-11.11	-13.89
SD	16.536	17.053	22.917	24.562
Median	12.50	0.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-50.0
Max	50.0	50.0	25.0	12.5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.01	-18.45
Standard Error			6.550	6.397
LS Mean Difference from Placebo			3.44	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.097	
95% CI			-14.70, 21.57	
p-value			0.707	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
N	30	29	30	29
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)		
Mean	34.17	37.50		
SD	24.769	23.858		
Median	31.25	37.50		
Min	0.0	0.0		
Max	100.0	87.5		
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)
Mean	25.86	31.03	-8.62	-6.47
SD	24.760	19.371	16.058	23.769
Median	25.00	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-37.5	-62.5
Max	75.0	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.40	-4.08
Standard Error			3.334	3.316
LS Mean Difference from Placebo			-4.32	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.704	
95% CI			-13.69, 5.06	
p-value			0.362	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)
Mean	21.12	28.57	-13.36	-8.93
SD	24.115	15.905	19.745	20.372
Median	12.50	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-62.5
Max	75.0	62.5	37.5	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.14	-6.41
Standard Error			3.168	3.191
LS Mean Difference from Placebo			-6.73	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.500	
95% CI			-15.70, 2.24	
p-value			0.139	

Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)
Mean	24.14	28.13	-10.34	-9.38
SD	25.863	19.728	21.924	22.726
Median	25.00	25.00	-12.50	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-75.0
Max	100.0	62.5	25.0	25.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.12	-6.87
Standard Error			3.517	3.553
LS Mean Difference from Placebo			-3.26	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.003	
95% CI			-13.23, 6.71	
p-value			0.517	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)
Mean	22.84	27.78	-11.64	-10.19
SD	23.402	21.743	19.745	24.767
Median	25.00	25.00	-12.50	-12.50
Min	0.0	0.0	-50.0	-75.0
Max	75.0	87.5	37.5	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.42	-7.37
Standard Error			3.347	3.432
LS Mean Difference from Placebo			-4.05	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.800	
95% CI			-13.62, 5.53	
p-value			0.402	
Nutrition Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)
Mean	25.86	31.48	-8.62	-6.48
SD	26.291	20.908	24.115	24.360
Median	25.00	25.00	0.00	0.00
Min	0.0	0.0	-50.0	-62.5
Max	87.5	87.5	25.0	50.0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.40	-3.66
Standard Error			3.630	3.724
LS Mean Difference from Placebo			-4.74	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.206	
95% CI			-15.11, 5.64	
p-value			0.366	
Note: The AE-QoL scores range from 0 (best) to 100 (worst).				
[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.				
[2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis. For the Overall model, baseline investigator-confirmed attack rate, baseline AE-QoL, treatment, visit, and visit * treatment interaction are included as fixed effects, and subject is included as a random effect. For the subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level, treatment * subgroup level, visit * subgroup level, and treatment * subgroup level * visit as interaction terms. Hedges' g is calculated using the raw data.				



## Anhang 4-G-Tabelle 4-43: (Subgruppenanalyse) TSQM (Score für die Gesamtzufriedenheit; ITT Population)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Global Satisfaction Total Score Subgroup = Region, North America				
N	27	28	27	28
Baseline [1]				
N (%)	26 ( 96.3%)	27 ( 96.4%)		
Mean	70.3	72.2		
SD	16.74	22.79		
Median	71.4	71.4		
Min	36	21		
Max	100	100		
Global Satisfaction Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 4				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	24 ( 88.9%)	27 ( 96.4%)
Mean	63.1	59.8	-5.1	-12.4
SD	28.84	31.21	31.35	38.60
Median	64.3	57.1	0.0	-14.3
Min	0	0	-86	-100
Max	100	100	50	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-6.5	-12.4
Standard Error			6.01	5.60
LS Mean Difference from Placebo			5.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.22	
95% CI			-10.5, 22.2	
p-value			0.479	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.3, 0.8	
Global Satisfaction Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 8				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	24 ( 88.9%)	27 ( 96.4%)
Mean	68.9	58.7	0.3	-13.5
SD	26.80	37.61	30.19	45.23
Median	64.3	71.4	0.0	-14.3
Min	7	0	-79	-100
Max	100	100	50	79
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.2	-13.4
Standard Error			6.60	6.16
LS Mean Difference from Placebo			12.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.03	
95% CI			-5.8, 30.3	
p-value			0.179	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.2, 0.9	
Global Satisfaction Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 12				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	24 ( 88.9%)	27 ( 96.4%)
Mean	69.7	55.0	2.1	-17.2
SD	25.61	40.93	30.78	49.02
Median	78.6	50.0	7.1	-14.3
Min	7	0	-79	-100
Max	100	100	57	79
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.6	-17.1
Standard Error			7.01	6.55
LS Mean Difference from Placebo			17.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.59	
95% CI			-1.4, 36.9	
p-value			0.069	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.0	

Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 18				
N (%)	25 ( 92.6%)	24 ( 85.7%)	24 ( 88.9%)	24 ( 85.7%)
Mean	69.7	57.1	1.5	-15.8
SD	25.69	37.15	32.22	44.48
Median	64.3	57.1	7.1	-21.4
Min	0	0	-86	-100
Max	100	100	64	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.0	-17.3
Standard Error			6.35	6.01
LS Mean Difference from Placebo			17.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.75	
95% CI			-0.1, 34.8	
p-value			0.052	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.0	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 24				
N (%)	25 ( 92.6%)	25 ( 89.3%)	24 ( 88.9%)	25 ( 89.3%)
Mean	67.1	56.0	-1.5	-16.0
SD	25.25	38.56	29.49	46.99
Median	64.3	57.1	0.0	-14.3
Min	0	0	-86	-100
Max	100	100	50	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.0	-19.7
Standard Error			6.79	6.41
LS Mean Difference from Placebo			16.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.34	
95% CI			-1.9, 35.4	
p-value			0.078	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.2, 0.9	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
N	13	12	13	12
Baseline [1]				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	76.4	72.6		
SD	15.81	12.86		
Median	78.6	71.4		
Min	36	57		
Max	100	93		
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 4				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	66.5	41.7	-9.9	-31.0
SD	25.32	30.13	32.41	23.66
Median	78.6	39.3	-7.1	-35.7
Min	0	0	-100	-57
Max	93	93	43	14
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-6.6	-32.4
Standard Error			8.11	8.43
LS Mean Difference from Placebo			25.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			11.67	
95% CI			2.5, 49.1	
p-value			0.030	
Hedges' g			0.7	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.5	

Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 8				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	61.5	39.6	-14.8	-33.1
SD	32.15	25.83	34.81	20.52
Median	64.3	35.7	-7.1	-42.9
Min	0	7	-100	-57
Max	100	79	21	0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.5	-36.8
Standard Error			8.92	9.38
LS Mean Difference from Placebo			25.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			12.92	
95% CI			-0.4, 51.1	
p-value			0.054	
Hedges' g			0.6	
Hedges' 95% CI			-0.2, 1.4	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 12				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	67.0	42.2	-9.3	-30.5
SD	31.34	31.05	36.00	28.77
Median	78.6	42.9	0.0	-14.3
Min	0	0	-100	-71
Max	100	79	29	7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-6.0	-34.2
Standard Error			9.47	10.03
LS Mean Difference from Placebo			28.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			13.78	
95% CI			0.7, 55.6	
p-value			0.045	
Hedges' g			0.6	
Hedges' 95% CI			-0.2, 1.5	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 18				
N (%)	12 ( 92.3%)	10 ( 83.3%)	12 ( 92.3%)	10 ( 83.3%)
Mean	65.5	47.9	-14.3	-26.4
SD	30.43	25.87	32.38	24.52
Median	78.6	46.4	0.0	-21.4
Min	0	14	-100	-57
Max	100	86	14	14
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.3	-31.7
Standard Error			8.64	9.26
LS Mean Difference from Placebo			21.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			12.64	
95% CI			-3.8, 46.6	
p-value			0.094	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.4, 1.3	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 24				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	61.0	41.4	-15.4	-32.9
SD	34.46	31.01	31.52	26.77
Median	78.6	50.0	0.0	-32.1
Min	0	0	-93	-64
Max	100	86	14	14
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.1	-38.4
Standard Error			9.17	9.89
LS Mean Difference from Placebo			26.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			13.47	
95% CI			-0.6, 53.1	
p-value			0.055	
Hedges' g			0.6	
Hedges' 95% CI			-0.3, 1.4	

Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
N	30	27	30	27
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)		
Mean	73.1	69.0		
SD	16.85	20.87		
Median	78.6	71.4		
Min	36	21		
Max	100	100		
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)
Mean	62.3	51.6	-10.3	-17.5
SD	30.30	33.76	33.59	39.74
Median	78.6	50.0	-7.1	-21.4
Min	0	0	-100	-100
Max	100	100	50	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-5.9	-17.4
Standard Error			5.94	5.97
LS Mean Difference from Placebo			11.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.03	
95% CI			-4.5, 27.5	
p-value			0.156	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.3, 0.7	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	64.0	50.5	-8.6	-18.4
SD	31.40	36.75	34.70	43.99
Median	64.3	57.1	0.0	-21.4
Min	0	0	-100	-100
Max	100	100	50	79
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-4.1	-19.8
Standard Error			6.51	6.60
LS Mean Difference from Placebo			15.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.93	
95% CI			-2.1, 33.5	
p-value			0.084	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.3, 0.8	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	67.2	49.7	-5.4	-19.2
SD	30.03	37.82	35.49	46.19
Median	78.6	42.9	0.0	-17.9
Min	0	0	-100	-100
Max	100	100	57	79
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-0.9	-20.6
Standard Error			6.75	6.88
LS Mean Difference from Placebo			19.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.30	
95% CI			1.1, 38.2	
p-value			0.039	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.2, 0.9	

Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	28 ( 93.3%)	23 ( 85.2%)	28 ( 93.3%)	23 ( 85.2%)
Mean	66.1	49.4	-7.9	-20.2
SD	29.65	34.85	34.90	43.22
Median	75.0	50.0	0.0	-21.4
Min	0	0	-100	-100
Max	100	100	64	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.3	-22.4
Standard Error			6.22	6.38
LS Mean Difference from Placebo			19.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.56	
95% CI			2.0, 36.1	
p-value			0.029	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.2, 0.9	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	62.8	45.5	-9.9	-23.2
SD	30.75	37.43	32.36	46.73
Median	71.4	46.4	0.0	-21.4
Min	0	0	-93	-100
Max	100	100	43	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-5.4	-27.9
Standard Error			6.60	6.78
LS Mean Difference from Placebo			22.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.12	
95% CI			4.3, 40.7	
p-value			0.016	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.2, 0.9	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
N	10	12	10	12
Baseline [1]				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)		
Mean	69.8	79.8		
SD	15.88	16.64		
Median	64.3	78.6		
Min	50	50		
Max	100	100		
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	8 ( 80.0%)	12 (100.0%)
Mean	70.6	60.1	6.3	-19.6
SD	14.04	26.63	17.26	24.58
Median	71.4	50.0	0.0	-21.4
Min	57	21	-7	-50
Max	100	100	43	29
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.1	-21.1
Standard Error			11.97	9.91
LS Mean Difference from Placebo			12.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			13.90	
95% CI			-15.7, 39.7	
p-value			0.392	
Hedges' g			1.2	
Hedges' 95% CI			0.2, 2.1	

Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	8 ( 80.0%)	12 (100.0%)
Mean	73.8	58.9	8.0	-20.8
SD	15.15	32.96	16.83	33.01
Median	64.3	57.1	3.6	-17.9
Min	64	0	-14	-64
Max	100	100	43	50
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-7.3	-22.3
Standard Error			13.00	10.74
LS Mean Difference from Placebo			14.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			15.37	
95% CI			-15.7, 45.6	
p-value			0.334	
Hedges' g			1.0	
Hedges' 95% CI			0.1, 2.0	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	8 ( 80.0%)	12 (100.0%)
Mean	73.8	54.8	10.7	-25.0
SD	15.97	41.01	14.79	41.03
Median	71.4	53.6	7.1	-14.3
Min	50	0	-7	-86
Max	100	100	36	43
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-4.6	-26.4
Standard Error			13.43	11.09
LS Mean Difference from Placebo			21.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			15.98	
95% CI			-10.1, 53.7	
p-value			0.177	
Hedges' g			1.1	
Hedges' 95% CI			0.1, 2.0	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	11 ( 91.7%)	8 ( 80.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	75.4	64.9	10.7	-16.2
SD	15.20	31.37	18.31	32.43
Median	64.3	57.1	3.6	-14.3
Min	64	14	-7	-57
Max	100	100	50	50
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-4.6	-20.4
Standard Error			12.43	10.40
LS Mean Difference from Placebo			15.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			14.64	
95% CI			-13.4, 45.0	
p-value			0.285	
Hedges' g			1.0	
Hedges' 95% CI			0.0, 1.9	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	11 ( 91.7%)	8 ( 80.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	72.2	65.6	6.3	-15.6
SD	18.71	32.55	19.26	32.86
Median	71.4	57.1	0.0	-14.3
Min	50	7	-7	-64
Max	100	100	50	50
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.1	-20.2
Standard Error			13.15	10.97
LS Mean Difference from Placebo			11.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			15.65	
95% CI			-20.1, 42.3	
p-value			0.481	
Hedges' g			0.8	
Hedges' 95% CI			-0.2, 1.7	

Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
N	16	22	16	22
Baseline [1]				
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)		
Mean	74.6	70.1		
SD	12.22	19.04		
Median	78.6	67.9		
Min	50	36		
Max	100	100		
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	15 ( 93.8%)	22 (100.0%)	15 ( 93.8%)	22 (100.0%)
Mean	74.3	49.4	1.4	-20.8
SD	18.27	30.62	18.74	35.54
Median	78.6	50.0	0.0	-25.0
Min	29	0	-36	-100
Max	100	100	29	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.4	-24.5
Standard Error			7.48	6.24
LS Mean Difference from Placebo			26.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.75	
95% CI			7.5, 46.4	
p-value			0.007	
Hedges' g			0.7	
Hedges' 95% CI			0.1, 1.4	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	69.5	50.3	-3.3	-19.7
SD	24.37	34.95	26.16	39.31
Median	64.3	57.1	0.0	-21.4
Min	0	0	-64	-100
Max	100	100	43	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.4	-25.2
Standard Error			8.48	7.09
LS Mean Difference from Placebo			22.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			11.06	
95% CI			0.8, 44.9	
p-value			0.043	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.2, 1.1	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	75.2	50.3	2.4	-19.7
SD	22.24	36.10	24.25	42.49
Median	78.6	42.9	7.1	-14.3
Min	7	0	-57	-100
Max	100	100	36	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			3.3	-25.1
Standard Error			8.84	7.42
LS Mean Difference from Placebo			28.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			11.56	
95% CI			5.4, 51.5	
p-value			0.016	
Hedges' g			0.6	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.3	

Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	15 ( 93.8%)	18 ( 81.8%)	15 ( 93.8%)	18 ( 81.8%)
Mean	75.2	54.0	2.4	-18.3
SD	21.74	29.83	24.10	37.58
Median	78.6	57.1	0.0	-21.4
Min	14	0	-50	-100
Max	100	100	50	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			3.3	-24.3
Standard Error			7.98	6.87
LS Mean Difference from Placebo			27.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			10.54	
95% CI			6.6, 48.7	
p-value			0.011	
Hedges' g			0.6	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.3	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	15 ( 93.8%)	19 ( 86.4%)	15 ( 93.8%)	19 ( 86.4%)
Mean	71.9	51.9	-1.0	-19.2
SD	24.81	31.84	27.51	39.77
Median	78.6	50.0	0.0	-21.4
Min	0	0	-64	-100
Max	100	100	50	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.0	-28.1
Standard Error			8.62	7.35
LS Mean Difference from Placebo			28.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			11.34	
95% CI			5.5, 50.7	
p-value			0.016	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.2, 1.2	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
N	24	17	24	17
Baseline [1]				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)		
Mean	70.8	75.2		
SD	19.01	21.59		
Median	71.4	71.4		
Min	36	21		
Max	100	100		
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	22 ( 91.7%)	17 (100.0%)
Mean	57.8	60.5	-12.3	-14.7
SD	30.60	32.74	37.03	36.11
Median	64.3	71.4	-7.1	-14.3
Min	0	7	-100	-79
Max	100	100	50	57
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-12.7	-10.7
Standard Error			6.21	7.06
LS Mean Difference from Placebo			-2.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.40	
95% CI			-20.7, 16.8	
p-value			0.834	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.6, 0.7	



Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	22 ( 91.7%)	17 (100.0%)
Mean	64.3	56.7	-6.2	-18.5
SD	31.28	36.64	36.37	42.94
Median	64.3	57.1	0.0	-21.4
Min	0	0	-100	-86
Max	100	100	50	79
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-6.5	-14.5
Standard Error			7.03	7.99
LS Mean Difference from Placebo			8.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			10.64	
95% CI			-13.2, 29.2	
p-value			0.456	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.3, 0.9	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	22 ( 91.7%)	17 (100.0%)
Mean	64.6	52.5	-4.9	-22.7
SD	29.88	42.10	37.63	47.40
Median	64.3	50.0	3.6	-21.4
Min	0	0	-100	-93
Max	100	100	57	79
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-5.2	-18.7
Standard Error			7.33	8.34
LS Mean Difference from Placebo			13.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			11.10	
95% CI			-8.7, 35.6	
p-value			0.229	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.2, 1.1	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	22 ( 91.7%)	16 ( 94.1%)	21 ( 87.5%)	16 ( 94.1%)
Mean	63.6	54.9	-8.2	-19.6
SD	29.57	39.36	37.61	42.98
Median	64.3	53.6	0.0	-17.9
Min	0	0	-100	-93
Max	100	100	64	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.4	-18.2
Standard Error			6.65	7.59
LS Mean Difference from Placebo			9.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			10.09	
95% CI			-10.3, 29.9	
p-value			0.334	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.4, 0.9	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)	22 ( 91.7%)	16 ( 94.1%)
Mean	60.6	51.8	-10.1	-22.8
SD	30.22	42.90	32.52	46.82
Median	64.3	57.1	-3.6	-14.3
Min	0	0	-93	-93
Max	100	100	29	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.4	-21.8
Standard Error			7.14	8.19
LS Mean Difference from Placebo			11.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			10.86	
95% CI			-10.3, 33.0	
p-value			0.300	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.3, 1.0	

Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
N	18	14	18	14
Baseline [1]				
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)		
Mean	75.8	74.0		
SD	12.76	24.68		
Median	78.6	78.6		
Min	50	21		
Max	100	100		
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 4				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	76.5	64.8	2.1	-9.2
SD	20.17	33.44	24.71	38.05
Median	78.6	78.6	0.0	0.0
Min	36	7	-50	-79
Max	100	100	50	57
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			3.4	-8.6
Standard Error			6.94	7.65
LS Mean Difference from Placebo			12.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			10.30	
95% CI			-8.5, 32.6	
p-value			0.247	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.4, 1.1	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 8				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	73.9	60.7	-0.4	-13.3
SD	23.00	36.93	27.83	45.94
Median	64.3	64.3	-7.1	-21.4
Min	14	0	-71	-86
Max	100	100	50	79
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.9	-12.7
Standard Error			7.89	8.70
LS Mean Difference from Placebo			13.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			11.72	
95% CI			-9.8, 36.9	
p-value			0.251	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.4, 1.1	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 12				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	74.4	60.7	0.0	-13.3
SD	20.83	39.20	22.45	47.04
Median	78.6	78.6	7.1	-7.1
Min	14	0	-71	-86
Max	100	100	36	79
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.3	-12.7
Standard Error			8.24	9.08
LS Mean Difference from Placebo			14.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			12.23	
95% CI			-10.4, 38.4	
p-value			0.256	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.3, 1.1	

Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 18				
N (%)	17 ( 94.4%)	11 ( 78.6%)	17 ( 94.4%)	11 ( 78.6%)
Mean	71.8	74.0	-2.5	-1.9
SD	17.03	22.42	17.85	30.15
Median	71.4	78.6	0.0	-7.1
Min	36	43	-50	-36
Max	93	100	21	57
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.2	-5.6
Standard Error			7.25	8.25
LS Mean Difference from Placebo			4.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			10.95	
95% CI			-17.5, 26.2	
p-value			0.692	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.7	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 24				
N (%)	17 ( 94.4%)	12 ( 85.7%)	17 ( 94.4%)	12 ( 85.7%)
Mean	71.8	70.2	-2.5	-3.6
SD	17.94	29.19	17.67	37.36
Median	78.6	82.1	0.0	-10.7
Min	36	7	-50	-71
Max	100	100	29	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.2	-11.0
Standard Error			7.87	8.87
LS Mean Difference from Placebo			9.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			11.83	
95% CI			-13.8, 33.4	
p-value			0.411	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.7, 0.8	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
N				
	22	25	22	25
Baseline [1]				
N (%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)		
Mean	69.4	71.4		
SD	18.92	17.50		
Median	71.4	71.4		
Min	36	36		
Max	100	100		
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 4				
N (%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)	20 ( 90.9%)	25 (100.0%)
Mean	54.4	48.3	-14.3	-23.1
SD	28.88	29.61	34.92	33.65
Median	64.3	42.9	-3.6	-28.6
Min	0	0	-100	-100
Max	86	100	43	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-15.3	-23.9
Standard Error			6.48	5.71
LS Mean Difference from Placebo			8.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.64	
95% CI			-8.6, 25.9	
p-value			0.322	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.3, 0.8	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 8				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	20 ( 90.9%)	24 ( 96.0%)
Mean	60.2	48.8	-8.9	-22.6
SD	31.51	34.46	35.82	37.42
Median	64.3	53.6	0.0	-28.6
Min	0	0	-100	-100
Max	100	100	43	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.0	-24.8
Standard Error			7.35	6.53
LS Mean Difference from Placebo			14.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.84	
95% CI			-4.8, 34.5	
p-value			0.135	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.2, 1.0	

Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 12				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	20 ( 90.9%)	24 ( 96.0%)
Mean	64.3	45.8	-3.6	-25.6
SD	31.38	37.62	39.90	42.75
Median	71.4	39.3	3.6	-28.6
Min	0	0	-100	-100
Max	100	100	57	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-4.6	-27.7
Standard Error			7.66	6.83
LS Mean Difference from Placebo			23.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			10.27	
95% CI			2.6, 43.6	
p-value			0.027	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.1	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 18				
N (%)	20 ( 90.9%)	23 ( 92.0%)	19 ( 86.4%)	23 ( 92.0%)
Mean	65.4	45.0	-4.9	-27.0
SD	33.36	35.09	42.33	41.54
Median	71.4	42.9	0.0	-28.6
Min	0	0	-100	-100
Max	100	100	64	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-5.7	-29.9
Standard Error			6.80	6.07
LS Mean Difference from Placebo			24.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.12	
95% CI			6.0, 42.4	
p-value			0.010	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.1	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 24				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	20 ( 90.9%)	23 ( 92.0%)
Mean	59.5	42.2	-9.6	-29.8
SD	34.13	37.11	38.45	43.00
Median	64.3	42.9	-3.6	-28.6
Min	0	0	-93	-100
Max	100	100	50	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-10.7	-32.9
Standard Error			7.33	6.58
LS Mean Difference from Placebo			22.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.86	
95% CI			2.5, 41.9	
p-value			0.027	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.1	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
N	10	10	10	10
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)		
Mean	75.7	65.7		
SD	17.56	24.00		
Median	78.6	64.3		
Min	50	21		
Max	100	100		

Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	83.3	64.3	10.3	-1.4
SD	11.85	32.12	18.60	38.51
Median	78.6	78.6	0.0	0.0
Min	64	7	-7	-79
Max	100	100	50	57
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			7.9	-7.2
Standard Error			9.74	9.17
LS Mean Difference from Placebo			15.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			13.36	
95% CI			-11.6, 41.7	
p-value			0.264	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.5, 1.3	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	77.8	60.0	4.8	-5.7
SD	15.75	39.01	20.20	50.71
Median	71.4	64.3	0.0	-14.3
Min	64	0	-14	-86
Max	100	100	50	79
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.3	-11.5
Standard Error			11.01	10.39
LS Mean Difference from Placebo			13.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			15.12	
95% CI			-16.4, 43.9	
p-value			0.365	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.6, 1.2	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	77.8	63.6	4.8	-2.1
SD	14.04	34.90	10.10	44.29
Median	78.6	78.6	0.0	-7.1
Min	57	0	-7	-64
Max	100	100	29	79
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.3	-7.9
Standard Error			11.42	10.78
LS Mean Difference from Placebo			10.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			15.69	
95% CI			-21.1, 41.5	
p-value			0.517	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.7, 1.1	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	7 ( 70.0%)	9 ( 90.0%)	7 ( 70.0%)
Mean	81.7	72.4	8.7	7.1
SD	12.43	20.80	17.05	32.21
Median	78.6	78.6	0.0	-7.1
Min	64	43	-7	-21
Max	100	100	50	57
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			6.3	-9.2
Standard Error			10.35	10.24
LS Mean Difference from Placebo			15.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			14.55	
95% CI			-13.5, 44.5	
p-value			0.290	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.9, 1.1	

Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	8 ( 80.0%)	9 ( 90.0%)	8 ( 80.0%)
Mean	80.2	72.3	7.1	8.9
SD	17.05	22.08	21.13	33.67
Median	78.6	82.1	0.0	-10.7
Min	57	36	-21	-21
Max	100	100	50	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			4.7	-11.2
Standard Error			11.02	10.75
LS Mean Difference from Placebo			15.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			15.38	
95% CI			-14.8, 46.6	
p-value			0.305	
Hedges' g			-0.1	
Hedges' 95% CI			-1.0, 0.9	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
N	30	29	30	29
Baseline [1]				
N (%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)		
Mean	71.2	74.6		
SD	16.25	18.47		
Median	71.4	71.4		
Min	36	36		
Max	100	100		
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)	28 ( 93.3%)	29 (100.0%)
Mean	58.4	50.7	-12.2	-23.9
SD	28.26	31.27	32.87	33.08
Median	64.3	50.0	-7.1	-28.6
Min	0	0	-100	-100
Max	100	100	43	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.4	-22.3
Standard Error			5.54	5.37
LS Mean Difference from Placebo			10.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.77	
95% CI			-4.6, 26.4	
p-value			0.166	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.2, 0.9	
Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	28 ( 93.3%)	28 ( 96.6%)
Mean	62.8	50.8	-8.2	-24.0
SD	30.80	34.41	34.98	35.91
Median	64.3	57.1	0.0	-28.6
Min	0	0	-100	-100
Max	100	100	43	64
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-7.3	-23.5
Standard Error			6.26	6.11
LS Mean Difference from Placebo			16.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.79	
95% CI			-1.3, 33.7	
p-value			0.069	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.0	

Global Satisfaction Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
<b>Week 12</b>				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	28 ( 93.3%)	28 ( 96.6%)
Mean	66.0	46.9	-4.1	-27.8
SD	29.92	39.19	37.06	42.87
Median	71.4	39.3	7.1	-28.6
Min	0	0	-100	-100
Max	100	100	57	64
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			-3.2	-27.3
Standard Error			6.49	6.36
LS Mean Difference from Placebo			24.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.13	
95% CI			5.8, 42.3	
p-value			0.010	
Hedges' g			0.6	
Hedges' 95% CI			0.1, 1.1	
<b>Global Satisfaction Total Score</b>				
<b>Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis</b>				
<b>Week 18</b>				
N (%)	28 ( 93.3%)	27 ( 93.1%)	27 ( 90.0%)	27 ( 93.1%)
Mean	64.0	49.7	-7.9	-25.7
SD	29.06	35.58	35.73	38.99
Median	64.3	50.0	0.0	-28.6
Min	0	0	-100	-100
Max	100	100	64	64
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			-7.0	-25.7
Standard Error			5.90	5.80
LS Mean Difference from Placebo			18.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.33	
95% CI			2.1, 35.4	
p-value			0.028	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.0	
<b>Global Satisfaction Total Score</b>				
<b>Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis</b>				
<b>Week 24</b>				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	28 ( 93.3%)	27 ( 93.1%)
Mean	60.3	45.8	-10.7	-29.6
SD	29.79	38.27	32.09	41.30
Median	64.3	42.9	-7.1	-28.6
Min	0	0	-93	-100
Max	100	100	43	64
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			-9.9	-29.8
Standard Error			6.26	6.18
LS Mean Difference from Placebo			20.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.85	
95% CI			2.3, 37.6	
p-value			0.027	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			0.0, 1.0	
<p>Note: Global Satisfaction and all subscale scores have values ranging from 0 to 100. Higher scores indicating higher satisfaction.</p> <p>[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug. It is based on the subject's reflection on the last treatment received.</p> <p>[2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis. For the Overall model, baseline investigator-confirmed attack rate, baseline TSQM score, treatment, visit, and visit * treatment interaction are included as fixed effects, and subject is included as a random effect. For subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level, treatment * subgroup level, visit * subgroup level, and treatment * subgroup level * visit as fixed effects. Hedges' g is calculated using the raw data.</p>				

Anhang 4-G-Tabelle 4-44: (Subgruppenanalyse) TSQM (Score der Domäne Wirksamkeit; ITT Population)

Domain	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Visit				

Effectiveness Total Score				
Subgroup = Region, North America				
N	27	28	27	28
Baseline [1]				
N (%)	26 ( 96.3%)	27 ( 96.4%)		
Mean	63.7	65.8		
SD	20.01	24.00		
Median	66.7	72.2		
Min	22	0		
Max	100	100		
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 4				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	24 ( 88.9%)	27 ( 96.4%)
Mean	63.3	50.2	0.5	-15.6
SD	30.13	32.08	24.73	36.66
Median	72.2	50.0	5.6	-16.7
Min	0	0	-39	-100
Max	100	100	44	78
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.0	-17.1
Standard Error			6.17	5.71
LS Mean Difference from Placebo			14.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.37	
95% CI			-2.6, 30.8	
p-value			0.096	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			0.0, 1.1	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 8				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	24 ( 88.9%)	27 ( 96.4%)
Mean	67.6	49.4	5.3	-16.5
SD	24.83	36.54	21.20	43.57
Median	72.2	50.0	2.8	-16.7
Min	17	0	-39	-100
Max	100	100	39	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.9	-18.0
Standard Error			6.52	6.05
LS Mean Difference from Placebo			19.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.86	
95% CI			2.1, 37.5	
p-value			0.029	
Hedges' g			0.6	
Hedges' 95% CI			0.1, 1.2	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 12				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	24 ( 88.9%)	27 ( 96.4%)
Mean	67.3	53.9	5.1	-11.9
SD	23.64	39.40	20.91	50.58
Median	66.7	50.0	5.6	-22.2
Min	17	0	-39	-100
Max	100	100	56	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.6	-13.4
Standard Error			6.83	6.35
LS Mean Difference from Placebo			15.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.29	
95% CI			-3.5, 33.6	
p-value			0.110	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.0	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 18				
N (%)	25 ( 92.6%)	25 ( 89.3%)	24 ( 88.9%)	25 ( 89.3%)
Mean	68.2	58.2	5.6	-5.8
SD	25.08	37.68	26.37	40.30
Median	77.8	66.7	8.3	-5.6
Min	11	0	-44	-72
Max	100	100	56	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.1	-12.8
Standard Error			6.69	6.30
LS Mean Difference from Placebo			14.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.15	
95% CI			-3.4, 33.2	
p-value			0.108	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.2, 0.9	



Effectiveness Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 24				
N (%)	25 ( 92.6%)	25 ( 89.3%)	24 ( 88.9%)	25 ( 89.3%)
Mean	64.7	54.0	2.8	-10.0
SD	24.53	38.17	23.51	42.19
Median	66.7	50.0	0.0	-11.1
Min	6	0	-39	-72
Max	100	100	56	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-0.7	-17.6
Standard Error			6.89	6.47
LS Mean Difference from Placebo			16.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.42	
95% CI			-1.9, 35.7	
p-value			0.078	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.2, 0.9	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
N	13	12	13	12
Baseline [1]				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	77.4	75.9		
SD	11.22	12.38		
Median	72.2	75.0		
Min	61	50		
Max	94	94		
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 4				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	65.8	50.9	-11.5	-25.0
SD	26.63	35.12	25.81	37.72
Median	77.8	52.8	-5.6	-25.0
Min	0	0	-89	-83
Max	100	100	6	33
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-4.5	-20.1
Standard Error			8.41	8.70
LS Mean Difference from Placebo			15.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			11.89	
95% CI			-8.1, 39.4	
p-value			0.192	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.4, 1.2	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 8				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	56.4	47.0	-20.9	-28.3
SD	33.09	28.80	31.36	31.27
Median	66.7	66.7	-11.1	-27.8
Min	0	0	-89	-67
Max	100	83	28	22
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-13.9	-28.1
Standard Error			8.88	9.34
LS Mean Difference from Placebo			14.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			12.70	
95% CI			-11.1, 39.6	
p-value			0.266	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.6, 1.0	

Effectiveness Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 12				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	62.0	49.5	-15.4	-25.8
SD	31.50	30.27	32.33	33.17
Median	72.2	61.1	-5.6	-22.2
Min	0	0	-89	-67
Max	100	83	28	33
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.3	-25.3
Standard Error			9.30	9.85
LS Mean Difference from Placebo			17.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			13.36	
95% CI			-9.7, 43.7	
p-value			0.208	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.5, 1.1	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 18				
N (%)	12 ( 92.3%)	10 ( 83.3%)	12 ( 92.3%)	10 ( 83.3%)
Mean	66.7	50.0	-11.6	-26.1
SD	31.87	27.72	30.29	33.95
Median	77.8	61.1	-2.8	-25.0
Min	0	0	-89	-78
Max	100	83	28	33
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-6.7	-29.2
Standard Error			9.19	9.82
LS Mean Difference from Placebo			22.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			13.27	
95% CI			-4.0, 49.0	
p-value			0.095	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.4, 1.3	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 24				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	59.0	41.7	-18.4	-34.4
SD	33.14	31.67	32.35	35.02
Median	66.7	50.0	-5.6	-30.6
Min	0	0	-89	-78
Max	100	83	28	17
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-11.3	-38.5
Standard Error			9.39	10.02
LS Mean Difference from Placebo			27.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			13.55	
95% CI			0.2, 54.2	
p-value			0.049	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.4, 1.3	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
N				
	17	13	17	13
Baseline [1]				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)		
Mean	63.5	73.9		
SD	17.09	15.94		
Median	66.7	72.2		
Min	28	44		
Max	89	100		
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 4				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	15 ( 88.2%)	13 (100.0%)
Mean	64.6	40.6	0.0	-33.3
SD	29.53	33.67	32.53	33.79
Median	72.2	33.3	5.6	-22.2
Min	0	0	-89	-100
Max	100	100	44	17
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-5.2	-29.2
Standard Error			7.62	8.14
LS Mean Difference from Placebo			24.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			11.22	
95% CI			1.6, 46.4	
p-value			0.036	
Hedges' g			1.0	
Hedges' 95% CI			0.2, 1.8	

Effectiveness Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 8				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	15 ( 88.2%)	13 (100.0%)
Mean	70.1	35.5	6.7	-38.5
SD	26.60	31.63	30.15	34.80
Median	66.7	33.3	16.7	-38.9
Min	0	0	-89	-100
Max	100	83	39	22
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.5	-34.3
Standard Error			8.08	8.64
LS Mean Difference from Placebo			35.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			11.90	
95% CI			12.0, 59.5	
p-value			0.004	
Hedges' g			1.4	
Hedges' 95% CI			0.6, 2.2	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 12				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	15 ( 88.2%)	13 (100.0%)
Mean	66.3	33.3	2.6	-40.6
SD	26.17	33.18	28.55	37.71
Median	66.7	33.3	5.6	-38.9
Min	0	0	-89	-100
Max	100	83	33	28
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.6	-36.4
Standard Error			8.20	8.77
LS Mean Difference from Placebo			33.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			12.07	
95% CI			9.7, 57.9	
p-value			0.007	
Hedges' g			1.3	
Hedges' 95% CI			0.5, 2.1	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 18				
N (%)	16 ( 94.1%)	10 ( 76.9%)	15 ( 88.2%)	10 ( 76.9%)
Mean	71.9	53.9	7.8	-17.8
SD	27.70	35.72	31.34	36.74
Median	80.6	58.3	11.1	-13.9
Min	0	0	-89	-78
Max	100	100	50	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.6	-25.5
Standard Error			8.34	9.33
LS Mean Difference from Placebo			28.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			12.57	
95% CI			3.0, 53.2	
p-value			0.029	
Hedges' g			0.8	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.6	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 24				
N (%)	16 ( 94.1%)	10 ( 76.9%)	15 ( 88.2%)	10 ( 76.9%)
Mean	67.4	42.8	4.4	-28.9
SD	26.13	37.78	29.49	38.74
Median	75.0	47.2	11.1	-19.4
Min	0	0	-89	-78
Max	100	100	50	39
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-0.7	-37.8
Standard Error			8.56	9.47
LS Mean Difference from Placebo			37.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			12.83	
95% CI			11.5, 62.7	
p-value			0.005	
Hedges' g			1.0	
Hedges' 95% CI			0.2, 1.8	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
N	23	27	23	27
Baseline [1]				
N (%)	23 (100.0%)	26 ( 96.3%)		
Mean	71.5	66.5		
SD	19.27	23.65		
Median	72.2	72.2		
Min	22	0		
Max	100	94		

Effectiveness Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 4				
N (%)	22 ( 95.7%)	26 ( 96.3%)	22 ( 95.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	63.9	55.3	-6.3	-11.1
SD	28.68	31.52	19.65	36.51
Median	75.0	50.0	-8.3	-16.7
Min	0	0	-33	-83
Max	100	100	28	78
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.4	-12.4
Standard Error			6.34	5.72
LS Mean Difference from Placebo			10.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.59	
95% CI			-7.1, 27.1	
p-value			0.248	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.4, 0.7	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 8				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	59.1	55.6	-11.1	-10.2
SD	28.67	33.91	24.31	40.24
Median	69.4	61.1	-8.3	-11.1
Min	0	0	-61	-83
Max	100	100	39	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-7.2	-14.1
Standard Error			6.72	6.12
LS Mean Difference from Placebo			6.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.14	
95% CI			-11.4, 25.1	
p-value			0.455	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.6, 0.5	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 12				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	64.9	62.7	-5.3	-3.1
SD	26.97	34.82	25.97	45.62
Median	69.4	72.2	0.0	-11.1
Min	11	0	-50	-61
Max	100	100	56	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.4	-6.8
Standard Error			6.81	6.23
LS Mean Difference from Placebo			5.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.29	
95% CI			-13.2, 23.9	
p-value			0.567	
Hedges' g			-0.1	
Hedges' 95% CI			-0.6, 0.5	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 18				
N (%)	21 ( 91.3%)	25 ( 92.6%)	21 ( 91.3%)	25 ( 92.6%)
Mean	64.6	56.7	-5.8	-9.1
SD	26.73	35.32	25.55	40.63
Median	72.2	66.7	-5.6	-5.6
Min	11	0	-50	-72
Max	100	100	56	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.6	-12.8
Standard Error			6.96	6.34
LS Mean Difference from Placebo			9.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.47	
95% CI			-9.7, 28.1	
p-value			0.335	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.5, 0.7	

Effectiveness Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 24				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	59.3	53.6	-10.9	-12.2
SD	28.50	36.18	26.53	42.10
Median	63.9	61.1	-13.9	-11.1
Min	0	0	-61	-72
Max	100	100	56	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-7.0	-16.1
Standard Error			7.11	6.50
LS Mean Difference from Placebo			9.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.68	
95% CI			-10.2, 28.4	
p-value			0.350	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.5, 0.6	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
N	30	27	30	27
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)		
Mean	68.7	64.6		
SD	19.16	23.63		
Median	72.2	72.2		
Min	22	0		
Max	100	100		
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)
Mean	61.3	46.7	-7.1	-17.9
SD	30.77	34.19	25.97	40.92
Median	72.2	50.0	-5.6	-22.2
Min	0	0	-89	-100
Max	100	100	28	78
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.6	-18.3
Standard Error			5.96	5.91
LS Mean Difference from Placebo			14.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.02	
95% CI			-1.3, 30.7	
p-value			0.071	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.2, 0.8	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	61.5	47.4	-6.9	-16.5
SD	29.02	34.26	27.36	42.27
Median	66.7	50.0	-5.6	-19.4
Min	0	0	-89	-100
Max	100	100	39	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.4	-19.1
Standard Error			6.32	6.35
LS Mean Difference from Placebo			15.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.61	
95% CI			-1.5, 32.9	
p-value			0.072	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.3, 0.8	

Effectiveness Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	61.7	49.4	-6.7	-14.5
SD	28.42	38.44	28.15	51.90
Median	66.7	36.1	-5.6	-22.2
Min	0	0	-89	-100
Max	100	100	56	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.2	-17.1
Standard Error			6.54	6.60
LS Mean Difference from Placebo			13.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.96	
95% CI			-4.0, 31.7	
p-value			0.127	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.3, 0.7	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	28 ( 93.3%)	24 ( 88.9%)	28 ( 93.3%)	24 ( 88.9%)
Mean	64.3	51.4	-4.2	-10.9
SD	28.67	36.35	29.62	42.92
Median	75.0	52.8	0.0	-13.9
Min	0	0	-89	-72
Max	100	100	56	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.0	-18.6
Standard Error			6.49	6.60
LS Mean Difference from Placebo			16.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.92	
95% CI			-1.1, 34.5	
p-value			0.066	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.4, 0.7	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	58.8	44.7	-9.6	-17.6
SD	29.12	37.12	28.86	45.74
Median	66.7	47.2	-5.6	-16.7
Min	0	0	-89	-72
Max	100	100	56	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-6.1	-26.0
Standard Error			6.66	6.78
LS Mean Difference from Placebo			19.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.17	
95% CI			1.6, 38.2	
p-value			0.033	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.3, 0.8	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
N	10	12	10	12
Baseline [1]				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)		
Mean	66.7	78.7		
SD	17.57	11.07		
Median	66.7	77.8		
Min	44	67		
Max	100	100		

Effectiveness Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	8 ( 80.0%)	12 (100.0%)
Mean	73.5	58.8	8.3	-19.9
SD	18.79	28.17	20.36	26.53
Median	77.8	52.8	2.8	-16.7
Min	50	0	-17	-78
Max	100	100	44	11
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.3	-17.3
Standard Error			12.11	9.77
LS Mean Difference from Placebo			14.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			13.97	
95% CI			-13.8, 41.9	
p-value			0.317	
Hedges' g			1.2	
Hedges' 95% CI			0.2, 2.1	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	8 ( 80.0%)	12 (100.0%)
Mean	71.0	51.4	6.9	-27.3
SD	24.50	35.15	28.75	36.43
Median	66.7	58.3	11.1	-22.2
Min	17	0	-56	-83
Max	100	100	39	28
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-4.7	-24.8
Standard Error			12.76	10.30
LS Mean Difference from Placebo			20.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			14.90	
95% CI			-9.6, 49.8	
p-value			0.182	
Hedges' g			1.0	
Hedges' 95% CI			0.1, 2.0	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	8 ( 80.0%)	12 (100.0%)
Mean	77.8	59.7	14.6	-19.0
SD	12.11	32.84	12.58	32.35
Median	83.3	63.9	13.9	-11.1
Min	61	0	-78	
Max	100	100	33	17
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			3.0	-16.4
Standard Error			13.15	10.63
LS Mean Difference from Placebo			19.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			15.46	
95% CI			-11.5, 50.3	
p-value			0.214	
Hedges' g			1.3	
Hedges' 95% CI			0.3, 2.2	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	11 ( 91.7%)	8 ( 80.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	78.4	65.7	13.9	-13.1
SD	18.52	30.91	19.70	31.45
Median	83.3	66.7	8.3	-5.6
Min	50	0	-6	-78
Max	100	100	50	28
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.3	-15.1
Standard Error			13.01	10.64
LS Mean Difference from Placebo			17.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			15.35	
95% CI			-13.2, 48.1	
p-value			0.260	
Hedges' g			1.0	
Hedges' 95% CI			0.0, 2.0	

Effectiveness Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	11 ( 91.7%)	8 ( 80.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	75.3	63.1	13.2	-15.7
SD	16.92	32.89	18.77	31.41
Median	72.2	66.7	11.1	-5.6
Min	50	0	-6	-78
Max	100	100	50	28
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.6	-18.3
Standard Error			13.36	10.89
LS Mean Difference from Placebo			19.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			15.82	
95% CI			-11.7, 51.5	
p-value			0.213	
Hedges' g			1.1	
Hedges' 95% CI			0.1, 2.0	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
N	18	14	18	14
Baseline [1]				
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)		
Mean	75.3	74.2		
SD	15.03	17.92		
Median	75.0	75.0		
Min	44	44		
Max	100	100		
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 4				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	72.9	58.7	-1.0	-15.5
SD	23.15	37.66	21.63	40.66
Median	77.8	63.9	0.0	-16.7
Min	33	0	-33	-100
Max	100	100	44	39
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			3.7	-10.8
Standard Error			7.17	7.90
LS Mean Difference from Placebo			14.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			10.55	
95% CI			-6.6, 35.5	
p-value			0.174	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.3, 1.2	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 8				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	70.9	60.3	-2.9	-13.9
SD	25.35	33.25	25.01	39.75
Median	77.8	66.7	-5.6	-11.1
Min	17	0	-56	-100
Max	100	100	39	39
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.7	-9.2
Standard Error			7.60	8.37
LS Mean Difference from Placebo			10.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			11.19	
95% CI			-11.4, 33.3	
p-value			0.332	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.4, 1.0	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 12				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	70.6	59.1	-3.3	-15.1
SD	19.91	38.65	17.02	45.42
Median	72.2	75.0	0.0	-8.3
Min	17	0	-39	-100
Max	100	100	22	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.4	-10.4
Standard Error			7.97	8.78
LS Mean Difference from Placebo			11.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			11.75	
95% CI			-11.7, 35.3	
p-value			0.319	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.4, 1.1	



Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 18				
N (%)	17 ( 94.4%)	12 ( 85.7%)	17 ( 94.4%)	12 ( 85.7%)
Mean	69.3	79.6	-4.6	7.9
SD	20.14	19.58	16.58	23.51
Median	72.2	80.6	0.0	0.0
Min	33	44	-44	-17
Max	100	100	17	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.1	1.5
Standard Error			7.48	8.45
LS Mean Difference from Placebo			-1.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			11.18	
95% CI			-23.7, 20.9	
p-value			0.900	
Hedges' g			-0.6	
Hedges' 95% CI			-1.4, 0.1	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 24				
N (%)	17 ( 94.4%)	12 ( 85.7%)	17 ( 94.4%)	12 ( 85.7%)
Mean	66.7	70.4	-7.2	-1.4
SD	16.78	28.06	16.41	32.58
Median	66.7	83.3	-5.6	-5.6
Min	33	17	-39	-67
Max	89	100	17	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.5	-9.0
Standard Error			7.99	8.97
LS Mean Difference from Placebo			6.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			11.90	
95% CI			-17.2, 30.3	
p-value			0.584	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-1.0, 0.5	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
N	22	25	22	25
Baseline [1]				
N (%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)		
Mean	62.2	66.0		
SD	19.53	23.04		
Median	66.7	72.2		
Min	22	0		
Max	94	94		
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 4				
N (%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)	20 ( 90.9%)	25 (100.0%)
Mean	57.1	45.8	-6.1	-20.2
SD	31.19	29.15	28.61	35.13
Median	66.7	50.0	-2.8	-22.2
Min	0	0	-89	-83
Max	94	89	33	78
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-9.9	-21.9
Standard Error			6.68	5.86
LS Mean Difference from Placebo			12.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.86	
95% CI			-5.7, 29.7	
p-value			0.180	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.2, 1.0	

Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 8				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	20 ( 90.9%)	24 ( 96.0%)
Mean	57.9	41.9	-4.7	-23.4
SD	29.27	33.41	30.71	41.12
Median	66.7	41.7	-5.6	-27.8
Min	0	0	-89	-83
Max	100	100	39	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.5	-27.4
Standard Error			7.06	6.26
LS Mean Difference from Placebo			18.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.42	
95% CI			0.1, 37.7	
p-value			0.049	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.1	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 12				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	20 ( 90.9%)	24 ( 96.0%)
Mean	61.4	48.8	-1.1	-16.4
SD	30.35	35.70	33.61	47.64
Median	66.7	36.1	2.8	-30.6
Min	0	0	-89	-67
Max	100	100	56	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-4.9	-20.3
Standard Error			7.41	6.59
LS Mean Difference from Placebo			15.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.90	
95% CI			-4.3, 35.2	
p-value			0.123	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.2, 1.0	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 18				
N (%)	20 ( 90.9%)	23 ( 92.0%)	19 ( 86.4%)	23 ( 92.0%)
Mean	66.4	43.5	3.8	-21.7
SD	32.22	35.00	36.05	42.27
Median	80.6	33.3	5.6	-27.8
Min	0	0	-89	-78
Max	100	100	56	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.0	-27.3
Standard Error			6.99	6.23
LS Mean Difference from Placebo			25.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.35	
95% CI			6.6, 44.0	
p-value			0.009	
Hedges' g			0.6	
Hedges' 95% CI			0.0, 1.3	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 24				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	20 ( 90.9%)	23 ( 92.0%)
Mean	59.5	40.1	-2.5	-25.1
SD	33.85	36.43	35.94	43.64
Median	66.7	33.3	2.8	-22.2
Min	0	0	-89	-78
Max	100	100	56	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-6.3	-31.2
Standard Error			7.42	6.63
LS Mean Difference from Placebo			25.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			9.94	
95% CI			5.1, 44.8	
p-value			0.014	
Hedges' g			0.6	
Hedges' 95% CI			0.0, 1.2	

Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
N	10	10	10	10
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)		
Mean	76.7	74.4		
SD	19.39	16.60		
Median	77.8	75.0		
Min	44	44		
Max	100	100		
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	82.1	63.3	8.0	-11.1
SD	14.10	39.21	15.74	45.74
Median	83.3	80.6	5.6	-2.8
Min	50	0	-17	-100
Max	100	100	33	39
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			10.9	-5.7
Standard Error			9.79	9.19
LS Mean Difference from Placebo			16.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			13.33	
95% CI			-10.0, 43.2	
p-value			0.217	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.4, 1.5	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	78.4	61.7	4.3	-12.8
SD	9.80	37.72	15.66	44.99
Median	83.3	75.0	0.0	-5.6
Min	67	0	-17	-100
Max	94	100	28	39
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			7.2	-7.4
Standard Error			10.49	9.86
LS Mean Difference from Placebo			14.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			14.31	
95% CI			-14.0, 43.1	
p-value			0.313	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.4, 1.4	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	78.4	63.9	4.3	-10.6
SD	10.56	39.83	16.14	46.88
Median	77.8	80.6	0.0	0.0
Min	67	0	-22	-100
Max	100	100	33	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			7.2	-5.2
Standard Error			10.92	10.27
LS Mean Difference from Placebo			12.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			14.91	
95% CI			-17.4, 42.1	
p-value			0.411	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.5, 1.3	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	8 ( 80.0%)	9 ( 90.0%)	8 ( 80.0%)
Mean	80.2	79.2	6.2	8.3
SD	14.46	19.42	18.52	19.92
Median	83.3	80.6	0.0	0.0
Min	56	44	-17	-11
Max	100	100	50	39
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			9.0	-4.0
Standard Error			10.74	10.51
LS Mean Difference from Placebo			13.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			14.95	
95% CI			-16.8, 42.9	
p-value			0.387	
Hedges' g			-0.1	
Hedges' 95% CI			-1.1, 0.8	

Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	8 ( 80.0%)	9 ( 90.0%)	8 ( 80.0%)
Mean	79.0	76.4	4.9	5.6
SD	12.35	20.95	21.77	25.02
Median	83.3	83.3	0.0	-5.6
Min	61	44	-28	-17
Max	100	100	50	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			7.8	-8.6
Standard Error			11.06	10.71
LS Mean Difference from Placebo			16.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			15.32	
95% CI			-14.3, 46.9	
p-value			0.290	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-1.0, 0.9	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
N	30	29	30	29
Baseline [1]				
N (%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)		
Mean	65.3	67.0		
SD	17.73	22.85		
Median	66.7	72.2		
Min	22	0		
Max	94	100		
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)	28 ( 93.3%)	29 (100.0%)
Mean	58.6	46.0	-7.5	-21.1
SD	29.87	29.43	26.97	33.67
Median	61.1	50.0	-5.6	-22.2
Min	0	0	-89	-83
Max	100	100	44	78
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.3	-22.1
Standard Error			5.55	5.36
LS Mean Difference from Placebo			13.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.75	
95% CI			-1.8, 29.2	
p-value			0.081	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.0	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	28 ( 93.3%)	28 ( 96.6%)
Mean	59.2	44.0	-6.5	-22.4
SD	30.29	32.18	30.54	39.12
Median	66.7	47.2	-5.6	-27.8
Min	0	0	-89	-83
Max	100	100	39	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-7.4	-25.4
Standard Error			5.95	5.80
LS Mean Difference from Placebo			18.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.34	
95% CI			1.4, 34.7	
p-value			0.034	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.0	

Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	28 ( 93.3%)	28 ( 96.6%)
Mean	61.5	48.6	-4.2	-17.9
SD	28.48	35.32	29.54	46.69
Median	66.7	36.1	0.0	-27.8
Min	0	0	-89	-83
Max	100	100	56	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-5.0	-20.7
Standard Error			6.19	6.06
LS Mean Difference from Placebo			15.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.70	
95% CI			-1.6, 33.1	
p-value			0.075	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.2, 0.9	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	28 ( 93.3%)	27 ( 93.1%)	27 ( 90.0%)	27 ( 93.1%)
Mean	63.7	49.0	-2.3	-17.5
SD	29.02	35.74	31.13	41.79
Median	69.4	50.0	0.0	-22.2
Min	0	0	-89	-78
Max	100	100	56	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-4.4	-21.9
Standard Error			6.11	6.00
LS Mean Difference from Placebo			17.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.60	
95% CI			0.2, 34.6	
p-value			0.047	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.0	
Effectiveness Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	28 ( 93.3%)	27 ( 93.1%)
Mean	57.7	42.8	-7.7	-23.7
SD	29.00	36.72	29.91	43.13
Median	61.1	33.3	-5.6	-22.2
Min	0	0	-89	-78
Max	100	100	56	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-8.5	-28.4
Standard Error			6.27	6.16
LS Mean Difference from Placebo			19.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.83	
95% CI			2.2, 37.5	
p-value			0.028	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.1, 1.0	
Note: Global Satisfaction and all subscale scores have values ranging from 0 to 100. Higher scores indicating higher satisfaction.				
[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug. It is based on the subject's reflection on the last treatment received.				
[2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis. For the Overall model, baseline investigator-confirmed attack rate, baseline TSQM score, treatment, visit, and visit * treatment interaction are included as fixed effects, and subject is included as a random effect. For subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level, treatment * subgroup level, visit * subgroup level, and treatment * subgroup level * visit as fixed effects. Hedges' g is calculated using the raw data.				

## Anhang 4-G-Tabelle 4-45: (Subgruppenanalyse) TSQM (Score der Domäne Nebenwirkungen; ITT Population)

Domain Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Side Effects Total Score Subgroup = Region, North America				
N	27	28	27	28
Baseline [1]				
N (%)	26 ( 96.3%)	27 ( 96.4%)		
Mean	90.1	88.9		
SD	18.13	20.31		
Median	100.0	100.0		
Min	19	31		
Max	100	100		
Side Effects Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 4				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	24 ( 88.9%)	27 ( 96.4%)
Mean	90.0	94.7	1.0	5.8
SD	22.32	11.97	16.45	21.78
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	0	50	-38	-50
Max	100	100	31	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.4	4.0
Standard Error			3.42	3.23
LS Mean Difference from Placebo			-3.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.70	
95% CI			-13.1, 5.7	
p-value			0.438	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.3	
Side Effects Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 8				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	24 ( 88.9%)	27 ( 96.4%)
Mean	92.3	98.1	1.8	9.3
SD	17.89	7.52	18.47	22.09
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	31	63	-44	-38
Max	100	100	31	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.2	7.5
Standard Error			2.54	2.40
LS Mean Difference from Placebo			-6.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.50	
95% CI			-13.3, 0.6	
p-value			0.073	
Hedges' g			-0.4	
Hedges' 95% CI			-0.9, 0.2	
Side Effects Total Score Subgroup = Region, North America				
Week 12				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	24 ( 88.9%)	27 ( 96.4%)
Mean	89.8	100.0	0.3	11.1
SD	18.03	0.00	28.58	20.31
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	38	100	-63	0
Max	100	100	81	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-0.4	9.4
Standard Error			2.37	2.23
LS Mean Difference from Placebo			-9.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.26	
95% CI			-16.3, -3.3	
p-value			0.004	
Hedges' g			-0.4	
Hedges' 95% CI			-1.0, 0.1	

Side Effects Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 18				
N (%)	25 ( 92.6%)	25 ( 89.3%)	24 ( 88.9%)	25 ( 89.3%)
Mean	94.3	100.0	5.5	12.0
SD	16.72	0.00	25.82	20.88
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	25	100	-75	0
Max	100	100	81	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			4.8	9.3
Standard Error			1.87	1.82
LS Mean Difference from Placebo			-4.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.61	
95% CI			-9.7, 0.7	
p-value			0.086	
Hedges' g			-0.3	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.3	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 24				
N (%)	25 ( 92.6%)	25 ( 89.3%)	24 ( 88.9%)	25 ( 89.3%)
Mean	96.3	99.8	7.3	11.8
SD	9.20	1.25	20.91	20.75
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	69	94	-25	0
Max	100	100	81	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			6.6	9.1
Standard Error			1.00	0.98
LS Mean Difference from Placebo			-2.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.40	
95% CI			-5.3, 0.3	
p-value			0.077	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.3	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
N	13	12	13	12
Baseline [1]				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	87.5	100.0		
SD	25.13	0.00		
Median	100.0	100.0		
Min	31	100		
Max	100	100		
Side Effects Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 4				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	90.9	96.0	3.4	-4.0
SD	17.79	13.19	24.95	13.19
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	50	56	-38	-44
Max	100	100	63	0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.3	5.4
Standard Error			4.65	5.00
LS Mean Difference from Placebo			-5.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.83	
95% CI			-18.8, 8.5	
p-value			0.455	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.5, 1.2	

Side Effects Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 8				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	97.1	98.3	9.6	-1.7
SD	10.40	5.65	28.60	5.65
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	63	81	-38	-19
Max	100	100	69	0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			6.5	6.1
Standard Error			3.46	3.73
LS Mean Difference from Placebo			0.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.09	
95% CI			-9.7, 10.6	
p-value			0.929	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.3, 1.3	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 12				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	97.6	97.2	10.1	-2.8
SD	8.67	9.42	27.78	9.42
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	69	69	-31	-31
Max	100	100	69	0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			7.0	6.2
Standard Error			3.22	3.52
LS Mean Difference from Placebo			0.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.78	
95% CI			-8.7, 10.4	
p-value			0.859	
Hedges' g			0.6	
Hedges' 95% CI			-0.2, 1.4	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 18				
N (%)	12 ( 92.3%)	10 ( 83.3%)	12 ( 92.3%)	10 ( 83.3%)
Mean	100.0	100.0	7.8	0.0
SD	0.00	0.00	19.42	0.00
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	100	100	0	0
Max	100	100	63	0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			9.2	9.1
Standard Error			2.60	2.89
LS Mean Difference from Placebo			0.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.89	
95% CI			-7.6, 7.9	
p-value			0.973	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.3, 1.4	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 24				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	98.6	100.0	11.1	0.0
SD	5.20	0.00	24.49	0.00
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	81	100	0	0
Max	100	100	69	0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			8.0	9.4
Standard Error			1.36	1.60
LS Mean Difference from Placebo			-1.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.11	
95% CI			-5.6, 2.8	
p-value			0.511	
Hedges' g			0.6	
Hedges' 95% CI			-0.2, 1.4	



Side Effects Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
N	17	13	17	13
Baseline [1]				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)		
Mean	92.6	92.3		
SD	16.49	18.95		
Median	100.0	100.0		
Min	38	44		
Max	100	100		
Side Effects Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 4				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	15 ( 88.2%)	13 (100.0%)
Mean	93.8	92.3	3.8	0.0
SD	12.91	15.76	19.88	17.86
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	63	50	-38	-50
Max	100	100	63	31
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			5.2	1.7
Standard Error			4.25	4.57
LS Mean Difference from Placebo			3.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.24	
95% CI			-8.9, 16.0	
p-value			0.568	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.5, 0.9	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 8				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	15 ( 88.2%)	13 (100.0%)
Mean	99.2	97.1	7.1	4.8
SD	3.13	10.40	16.68	22.70
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	88	63	0	-38
Max	100	100	63	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			8.6	6.5
Standard Error			3.13	3.36
LS Mean Difference from Placebo			2.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.59	
95% CI			-7.1, 11.3	
p-value			0.649	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.6, 0.9	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 12				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	15 ( 88.2%)	13 (100.0%)
Mean	96.5	100.0	5.8	7.7
SD	8.53	0.00	18.67	18.95
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	75	100	-25	0
Max	100	100	63	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			7.3	9.4
Standard Error			2.97	3.19
LS Mean Difference from Placebo			-2.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.36	
95% CI			-10.7, 6.7	
p-value			0.643	
Hedges' g			-0.1	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.6	

Side Effects Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 18				
N (%)	16 ( 94.1%)	10 ( 76.9%)	15 ( 88.2%)	10 ( 76.9%)
Mean	95.7	100.0	5.8	10.0
SD	10.39	0.00	17.91	21.29
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	63	100	-19	0
Max	100	100	63	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			7.3	9.4
Standard Error			2.39	2.84
LS Mean Difference from Placebo			-2.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.71	
95% CI			-9.4, 5.4	
p-value			0.584	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-1.0, 0.6	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Sex, Male				
Week 24				
N (%)	16 ( 94.1%)	10 ( 76.9%)	15 ( 88.2%)	10 ( 76.9%)
Mean	95.7	100.0	5.4	10.0
SD	9.87	0.00	18.58	21.29
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	69	100	-25	0
Max	100	100	63	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			6.9	9.4
Standard Error			1.27	1.55
LS Mean Difference from Placebo			-2.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.00	
95% CI			-6.5, 1.5	
p-value			0.211	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-1.0, 0.6	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
N	23	27	23	27
Baseline [1]				
N (%)	23 (100.0%)	26 ( 96.3%)		
Mean	87.0	92.3		
SD	22.84	17.26		
Median	100.0	100.0		
Min	19	31		
Max	100	100		
Side Effects Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 4				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	87.8	96.5	0.6	4.5
SD	24.81	9.90	19.66	21.23
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	0	56	-38	-44
Max	100	100	31	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.0	5.9
Standard Error			3.52	3.28
LS Mean Difference from Placebo			-8.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.81	
95% CI			-18.5, 0.7	
p-value			0.069	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.4	

Side Effects Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 8				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	90.1	98.8	2.8	6.8
SD	19.83	4.42	25.93	17.94
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	31	81	-44	-19
Max	100	100	69	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-0.7	7.5
Standard Error			2.60	2.41
LS Mean Difference from Placebo			-8.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.55	
95% CI			-15.3, -1.1	
p-value			0.024	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.4	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 12				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	89.5	98.8	2.3	6.8
SD	19.13	6.25	33.72	19.17
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	38	69	-63	-31
Max	100	100	81	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.3	8.0
Standard Error			2.46	2.30
LS Mean Difference from Placebo			-9.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.38	
95% CI			-16.1, -2.6	
p-value			0.007	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-0.7, 0.4	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 18				
N (%)	21 ( 91.3%)	25 ( 92.6%)	21 ( 91.3%)	25 ( 92.6%)
Mean	96.4	100.0	6.5	8.0
SD	16.37	0.00	27.42	17.54
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	25	100	-75	0
Max	100	100	81	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			5.6	9.2
Standard Error			2.01	1.85
LS Mean Difference from Placebo			-3.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.74	
95% CI			-9.0, 1.9	
p-value			0.202	
Hedges' g			-0.1	
Hedges' 95% CI			-0.6, 0.5	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Sex, Female				
Week 24				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	98.0	99.8	10.8	7.8
SD	6.51	1.25	24.18	17.33
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	75	94	-25	0
Max	100	100	81	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			7.2	9.1
Standard Error			1.07	0.98
LS Mean Difference from Placebo			-1.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.46	
95% CI			-4.8, 1.1	
p-value			0.207	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.4, 0.7	

Side Effects Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
N	30	27	30	27
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)		
Mean	88.3	96.1		
SD	22.43	11.90		
Median	100.0	100.0		
Min	19	44		
Max	100	100		
Side Effects Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	90.3	95.2	2.4	-0.7
SD	22.07	13.38	20.07	15.54
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	0	50	-38	-50
Max	100	100	63	31
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-0.9	4.1
Standard Error			3.12	3.27
LS Mean Difference from Placebo			-5.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.50	
95% CI			-13.9, 4.0	
p-value			0.274	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.4, 0.7	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	92.0	97.4	4.1	1.4
SD	17.67	8.32	24.73	14.61
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	31	63	-44	-38
Max	100	100	69	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.9	5.6
Standard Error			2.31	2.41
LS Mean Difference from Placebo			-4.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.31	
95% CI			-11.3, 1.9	
p-value			0.157	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.4, 0.7	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	91.8	98.8	3.9	2.9
SD	17.12	6.13	31.04	13.95
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	38	69	-63	-31
Max	100	100	81	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			0.6	7.5
Standard Error			2.22	2.32
LS Mean Difference from Placebo			-6.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.19	
95% CI			-13.3, -0.5	
p-value			0.034	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.5, 0.6	

Side Effects Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	28 ( 93.3%)	24 ( 88.9%)	28 ( 93.3%)	24 ( 88.9%)
Mean	96.9	100.0	6.9	4.4
SD	14.28	0.00	25.76	12.56
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	25	100	-75	0
Max	100	100	81	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			5.7	8.7
Standard Error			1.77	1.88
LS Mean Difference from Placebo			-3.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.56	
95% CI			-8.1, 2.1	
p-value			0.244	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.4, 0.7	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	97.8	99.7	9.9	4.2
SD	6.74	1.28	24.47	12.18
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	75	94	-25	0
Max	100	100	81	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			6.7	8.6
Standard Error			0.98	1.02
LS Mean Difference from Placebo			-2.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.37	
95% CI			-4.7, 0.8	
p-value			0.155	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.3, 0.8	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
N	10	12	10	12
Baseline [1]				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)		
Mean	92.4	83.9		
SD	12.01	24.92		
Median	100.0	100.0		
Min	69	31		
Max	100	100		
Side Effects Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	8 ( 80.0%)	12 (100.0%)
Mean	90.3	94.8	0.0	10.9
SD	16.27	9.55	18.60	26.40
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	63	75	-38	-19
Max	100	100	31	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			4.4	5.4
Standard Error			5.97	4.88
LS Mean Difference from Placebo			-1.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.62	
95% CI			-16.2, 14.2	
p-value			0.897	
Hedges' g			-0.5	
Hedges' 95% CI			-1.4, 0.4	

Side Effects Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	8 ( 80.0%)	12 (100.0%)
Mean	100.0	100.0	6.3	16.1
SD	0.00	0.00	12.05	24.92
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	100	100	0	0
Max	100	100	31	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			10.7	10.6
Standard Error			4.43	3.62
LS Mean Difference from Placebo			0.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.60	
95% CI			-11.1, 11.2	
p-value			0.993	
Hedges' g			-0.5	
Hedges' 95% CI			-1.4, 0.4	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	8 ( 80.0%)	12 (100.0%)
Mean	94.4	100.0	3.1	16.1
SD	11.02	0.00	16.37	24.92
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	75	100	-25	0
Max	100	100	31	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			7.6	10.6
Standard Error			4.27	3.48
LS Mean Difference from Placebo			-3.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.39	
95% CI			-13.8, 7.7	
p-value			0.570	
Hedges' g			-0.6	
Hedges' 95% CI			-1.5, 0.3	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	11 ( 91.7%)	8 ( 80.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	93.8	100.0	3.9	17.6
SD	13.26	0.00	14.92	25.59
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	63	100	-19	0
Max	100	100	31	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			8.4	10.7
Standard Error			3.39	2.86
LS Mean Difference from Placebo			-2.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.28	
95% CI			-10.9, 6.2	
p-value			0.580	
Hedges' g			-0.6	
Hedges' 95% CI			-1.6, 0.3	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	11 ( 91.7%)	8 ( 80.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	94.4	100.0	3.9	17.6
SD	11.46	0.00	7.42	25.59
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	69	100	0	0
Max	100	100	19	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			8.4	10.7
Standard Error			1.96	1.66
LS Mean Difference from Placebo			-2.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.29	
95% CI			-6.9, 2.2	
p-value			0.310	
Hedges' g			-0.7	
Hedges' 95% CI			-1.6, 0.3	

Side Effects Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
N	16	22	16	22
Baseline [1]				
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)		
Mean	92.6	92.0		
SD	12.12	19.59		
Median	100.0	100.0		
Min	69	31		
Max	100	100		
Side Effects Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	96.7	95.8	3.3	4.2
SD	9.11	11.24	16.68	21.41
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	69	56	-31	-44
Max	100	100	31	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			5.9	5.3
Standard Error			4.24	3.56
LS Mean Difference from Placebo			0.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.54	
95% CI			-10.4, 11.7	
p-value			0.913	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.7, 0.6	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	94.6	99.1	1.3	7.4
SD	14.34	4.09	20.76	20.79
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	56	81	-44	-19
Max	100	100	31	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			3.8	7.8
Standard Error			3.25	2.73
LS Mean Difference from Placebo			-3.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.24	
95% CI			-12.4, 4.5	
p-value			0.356	
Hedges' g			-0.3	
Hedges' 95% CI			-1.0, 0.4	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	94.2	98.5	0.8	6.8
SD	12.15	6.82	19.46	21.73
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	69	69	-31	-31
Max	100	100	31	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			3.4	7.9
Standard Error			3.07	2.60
LS Mean Difference from Placebo			-4.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.02	
95% CI			-12.5, 3.6	
p-value			0.275	
Hedges' g			-0.3	
Hedges' 95% CI			-1.0, 0.4	

Side Effects Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	15 ( 93.8%)	19 ( 86.4%)	15 ( 93.8%)	19 ( 86.4%)
Mean	100.0	100.0	6.7	9.2
SD	0.00	0.00	12.15	20.87
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	100	100	0	0
Max	100	100	31	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			9.3	9.4
Standard Error			2.35	2.07
LS Mean Difference from Placebo			-0.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.13	
95% CI			-6.4, 6.1	
p-value			0.962	
Hedges' g			-0.1	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.5	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	15 ( 93.8%)	19 ( 86.4%)	15 ( 93.8%)	19 ( 86.4%)
Mean	98.8	100.0	5.4	9.2
SD	4.84	0.00	10.26	20.87
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	81	100	0	0
Max	100	100	31	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			8.0	9.5
Standard Error			1.26	1.13
LS Mean Difference from Placebo			-1.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.69	
95% CI			-4.9, 1.9	
p-value			0.371	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-0.9, 0.5	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
N	24	17	24	17
Baseline [1]				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)		
Mean	87.0	92.6		
SD	24.64	15.19		
Median	100.0	100.0		
Min	19	56		
Max	100	100		
Side Effects Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	22 ( 91.7%)	17 (100.0%)
Mean	86.1	94.1	0.9	1.5
SD	24.85	13.53	21.59	18.69
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	0	50	-38	-50
Max	100	100	63	44
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.5	3.3
Standard Error			3.51	3.99
LS Mean Difference from Placebo			-6.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.31	
95% CI			-17.4, 3.8	
p-value			0.204	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.7, 0.6	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	22 ( 91.7%)	17 (100.0%)
Mean	93.5	97.1	6.8	4.4
SD	16.91	9.41	23.77	18.06
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	31	63	-38	-38
Max	100	100	69	44
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.5	6.3
Standard Error			2.69	3.05
LS Mean Difference from Placebo			-3.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.06	
95% CI			-11.9, 4.3	
p-value			0.355	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.5, 0.7	



Side Effects Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	22 ( 91.7%)	17 (100.0%)
Mean	91.3	100.0	5.7	7.4
SD	17.95	0.00	33.35	15.19
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	38	100	-63	0
Max	100	100	81	44
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.3	9.2
Standard Error			2.54	2.88
LS Mean Difference from Placebo			-7.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.84	
95% CI			-15.5, -0.2	
p-value			0.045	
Hedges' g			-0.1	
Hedges' 95% CI			-0.7, 0.6	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	22 ( 91.7%)	16 ( 94.1%)	21 ( 87.5%)	16 ( 94.1%)
Mean	93.5	100.0	6.0	7.8
SD	17.73	0.00	29.55	15.56
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	25	100	-75	0
Max	100	100	81	44
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			4.3	9.2
Standard Error			1.97	2.26
LS Mean Difference from Placebo			-4.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.00	
95% CI			-10.9, 1.1	
p-value			0.107	
Hedges' g			-0.1	
Hedges' 95% CI			-0.7, 0.6	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)	22 ( 91.7%)	16 ( 94.1%)
Mean	95.9	99.6	10.8	7.4
SD	9.54	1.56	27.29	15.18
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	69	94	-25	0
Max	100	100	81	44
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			6.5	8.9
Standard Error			1.05	1.22
LS Mean Difference from Placebo			-2.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.61	
95% CI			-5.6, 0.8	
p-value			0.139	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.5, 0.8	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
N	18	14	18	14
Baseline [1]				
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)		
Mean	90.3	85.3		
SD	16.91	25.07		
Median	100.0	100.0		
Min	38	31		
Max	100	100		

Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 4				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	92.3	92.9	1.5	7.6
SD	13.36	15.28	24.46	26.54
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	63	50	-38	-50
Max	100	100	63	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.7	2.4
Standard Error			4.05	4.46
LS Mean Difference from Placebo			-0.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.02	
95% CI			-12.7, 11.3	
p-value			0.904	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-1.0, 0.5	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 8				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	98.2	97.3	7.4	12.1
SD	7.58	10.02	19.79	28.53
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	69	63	-31	-38
Max	100	100	63	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			7.5	6.8
Standard Error			2.96	3.26
LS Mean Difference from Placebo			0.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.40	
95% CI			-8.1, 9.5	
p-value			0.876	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-0.9, 0.5	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 12				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	93.4	100.0	2.6	14.7
SD	18.81	0.00	27.96	25.07
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	38	100	-63	0
Max	100	100	63	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			2.8	9.5
Standard Error			2.89	3.19
LS Mean Difference from Placebo			-6.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.30	
95% CI			-15.3, 1.8	
p-value			0.120	
Hedges' g			-0.5	
Hedges' 95% CI			-1.2, 0.3	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 18				
N (%)	17 ( 94.4%)	12 ( 85.7%)	17 ( 94.4%)	12 ( 85.7%)
Mean	94.5	100.0	3.7	17.2
SD	18.47	0.00	27.34	26.40
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	25	100	-75	0
Max	100	100	63	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			3.9	9.4
Standard Error			2.22	2.60
LS Mean Difference from Placebo			-5.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.41	
95% CI			-12.3, 1.3	
p-value			0.109	
Hedges' g			-0.5	
Hedges' 95% CI			-1.3, 0.2	

Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 24				
N (%)	17 ( 94.4%)	12 ( 85.7%)	17 ( 94.4%)	12 ( 85.7%)
Mean	96.0	100.0	5.1	17.2
SD	9.10	0.00	19.67	26.40
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	75	100	-25	0
Max	100	100	63	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			5.3	9.5
Standard Error			1.15	1.39
LS Mean Difference from Placebo			-4.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.81	
95% CI			-7.8, -0.6	
p-value			0.024	
Hedges' g			-0.5	
Hedges' 95% CI			-1.3, 0.2	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
N	22	25	22	25
Baseline [1]				
N (%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)		
Mean	88.4	96.3		
SD	23.41	10.21		
Median	100.0	100.0		
Min	19	56		
Max	100	100		
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 4				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	20 ( 90.9%)	24 ( 96.0%)
Mean	88.7	96.4	2.2	0.3
SD	25.28	10.08	14.80	15.03
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	0	56	-38	-44
Max	100	100	31	44
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-0.7	5.6
Standard Error			3.74	3.39
LS Mean Difference from Placebo			-6.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.05	
95% CI			-16.4, 3.7	
p-value			0.213	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.5, 0.7	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 8				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	20 ( 90.9%)	24 ( 96.0%)
Mean	90.5	98.7	2.2	2.6
SD	19.63	4.51	24.77	10.57
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	31	81	-44	-19
Max	100	100	69	44
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-0.7	7.2
Standard Error			2.73	2.48
LS Mean Difference from Placebo			-8.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.70	
95% CI			-15.4, -0.6	
p-value			0.034	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.6, 0.6	

Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 12				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	20 ( 90.9%)	24 ( 96.0%)
Mean	91.7	98.7	4.7	2.6
SD	13.31	6.38	29.31	12.62
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	63	69	-38	-31
Max	100	100	81	44
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.8	7.8
Standard Error			2.67	2.44
LS Mean Difference from Placebo			-6.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.62	
95% CI			-13.3, 1.2	
p-value			0.100	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.5, 0.7	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 18				
N (%)	20 ( 90.9%)	23 ( 92.0%)	19 ( 86.4%)	23 ( 92.0%)
Mean	97.5	100.0	8.6	4.1
SD	8.70	0.00	20.22	10.59
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	63	100	0	0
Max	100	100	81	44
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			8.5	9.1
Standard Error			2.08	1.90
LS Mean Difference from Placebo			-0.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.83	
95% CI			-6.2, 5.1	
p-value			0.843	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.3, 0.9	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 24				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	20 ( 90.9%)	23 ( 92.0%)
Mean	97.9	99.7	11.6	3.8
SD	7.22	1.30	23.84	10.10
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	69	94	0	0
Max	100	100	81	44
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			8.6	9.0
Standard Error			1.08	1.01
LS Mean Difference from Placebo			-0.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.50	
95% CI			-3.3, 2.7	
p-value			0.832	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.2, 1.0	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
N	10	10	10	10
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)		
Mean	86.9	90.6		
SD	20.72	20.25		
Median	100.0	100.0		
Min	38	44		
Max	100	100		

Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	98.6	92.5	11.1	1.9
SD	4.17	16.87	21.83	23.21
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	88	50	0	-50
Max	100	100	63	38
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			8.1	1.8
Standard Error			5.50	5.21
LS Mean Difference from Placebo			6.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.57	
95% CI			-8.8, 21.4	
p-value			0.408	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.5, 1.3	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	100.0	96.3	12.5	5.6
SD	0.00	11.86	21.88	25.08
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	100	63	0	-38
Max	100	100	63	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			9.5	5.6
Standard Error			4.09	3.87
LS Mean Difference from Placebo			3.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.63	
95% CI			-7.3, 15.2	
p-value			0.486	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.6, 1.2	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	97.2	100.0	9.7	9.4
SD	8.33	0.00	25.02	20.25
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	75	100	-25	0
Max	100	100	63	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			6.8	9.3
Standard Error			3.92	3.71
LS Mean Difference from Placebo			-2.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.40	
95% CI			-13.4, 8.2	
p-value			0.633	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.9, 0.9	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	8 ( 80.0%)	9 ( 90.0%)	8 ( 80.0%)
Mean	100.0	100.0	12.5	11.7
SD	0.00	0.00	21.88	22.27
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	100	100	0	0
Max	100	100	63	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			9.5	9.3
Standard Error			3.07	3.17
LS Mean Difference from Placebo			0.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.41	
95% CI			-8.5, 9.0	
p-value			0.956	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.9, 1.0	

Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	8 ( 80.0%)	9 ( 90.0%)	8 ( 80.0%)
Mean	95.1	100.0	7.6	11.7
SD	9.77	0.00	23.75	22.27
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	75	100	-25	0
Max	100	100	63	56
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			4.7	9.3
Standard Error			1.63	1.69
LS Mean Difference from Placebo			-4.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.34	
95% CI			-9.3, 0.1	
p-value			0.053	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-1.1, 0.8	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
N	30	29	30	29
Baseline [1]				
N (%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)		
Mean	90.1	92.9		
SD	20.63	16.93		
Median	100.0	100.0		
Min	19	31		
Max	100	100		
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	28 ( 93.3%)	28 ( 96.6%)
Mean	87.7	96.0	-1.1	3.3
SD	22.99	10.24	18.17	19.21
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	0	56	-38	-44
Max	100	100	31	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.1	5.3
Standard Error			3.12	3.10
LS Mean Difference from Placebo			-7.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.40	
95% CI			-16.2, 1.3	
p-value			0.094	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.3	
Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	28 ( 93.3%)	28 ( 96.6%)
Mean	92.0	98.9	2.0	6.3
SD	17.67	4.19	22.44	17.51
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	31	81	-44	-19
Max	100	100	69	69
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			1.0	7.7
Standard Error			2.32	2.30
LS Mean Difference from Placebo			-6.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.27	
95% CI			-13.2, -0.1	
p-value			0.045	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-0.7, 0.3	

Side Effects Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
<b>Week 12</b>				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	28 ( 93.3%)	28 ( 96.6%)
Mean	90.9	98.9	1.8	6.3
SD	17.33	5.91	29.46	18.63
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	38	69	-63	-31
Max	100	100	81	69
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			0.8	8.1
Standard Error			2.23	2.22
LS Mean Difference from Placebo			-7.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			3.15	
95% CI			-13.6, -1.1	
p-value			0.022	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-0.7, 0.3	
<b>Side Effects Total Score</b>				
<b>Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis</b>				
<b>Week 18</b>				
N (%)	28 ( 93.3%)	27 ( 93.1%)	27 ( 90.0%)	27 ( 93.1%)
Mean	94.9	100.0	4.2	7.6
SD	15.87	0.00	24.21	17.45
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	25	100	-75	0
Max	100	100	81	69
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			5.3	9.2
Standard Error			1.76	1.76
LS Mean Difference from Placebo			-3.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			2.50	
95% CI			-8.9, 1.0	
p-value			0.119	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-0.7, 0.4	
<b>Side Effects Total Score</b>				
<b>Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis</b>				
<b>Week 24</b>				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	28 ( 93.3%)	27 ( 93.1%)
Mean	97.6	99.8	8.9	7.4
SD	7.55	1.20	21.81	17.25
Median	100.0	100.0	0.0	0.0
Min	69	94	-25	0
Max	100	100	81	69
<b>Statistical Analysis [2]</b>				
LS Mean			7.9	9.1
Standard Error			0.92	0.93
LS Mean Difference from Placebo			-1.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.33	
95% CI			-3.8, 1.5	
p-value			0.379	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.5, 0.6	
<p>Note: Global Satisfaction and all subscale scores have values ranging from 0 to 100. Higher scores indicating higher satisfaction.</p> <p>[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug. It is based on the subject's reflection on the last treatment received.</p> <p>[2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis. For the Overall model, baseline investigator-confirmed attack rate, baseline TSQM score, treatment, visit, and visit * treatment interaction are included as fixed effects, and subject is included as a random effect. For subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level, treatment * subgroup level, visit * subgroup level, and treatment * subgroup level * visit as fixed effects. Hedges' g is calculated using the raw data.</p>				

Anhang 4-G-Tabelle 4-46: (Subgruppenanalyse) TSQM (Score der Domäne Anwenderfreundlichkeit; ITT Population)

Domain	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
Visit				

Convenience Total Score				
Subgroup = Region, North America				
N	27	28	27	28
Baseline [1]				
N (%)	26 ( 96.3%)	27 ( 96.4%)		
Mean	49.6	50.2		
SD	20.54	23.64		
Median	50.0	55.6		
Min	11	0		
Max	100	89		
Convenience Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 4				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	24 ( 88.9%)	27 ( 96.4%)
Mean	76.9	81.1	25.7	30.9
SD	19.02	17.38	24.73	28.51
Median	83.3	88.9	25.0	27.8
Min	33	50	-33	-11
Max	100	100	72	94
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			22.8	27.7
Standard Error			3.69	3.47
LS Mean Difference from Placebo			-4.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.06	
95% CI			-15.0, 5.2	
p-value			0.333	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-0.7, 0.4	
Convenience Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 8				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	24 ( 88.9%)	27 ( 96.4%)
Mean	75.3	81.9	24.5	31.7
SD	19.58	16.42	27.99	29.31
Median	77.8	77.8	27.8	27.8
Min	22	50	-39	-11
Max	100	100	72	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			21.7	28.6
Standard Error			3.63	3.41
LS Mean Difference from Placebo			-6.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.97	
95% CI			-16.8, 3.0	
p-value			0.169	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.3	
Convenience Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 12				
N (%)	25 ( 92.6%)	27 ( 96.4%)	24 ( 88.9%)	27 ( 96.4%)
Mean	80.7	81.1	29.9	30.9
SD	17.87	16.90	23.73	29.45
Median	83.3	83.3	27.8	27.8
Min	28	39	-11	-11
Max	100	100	78	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			27.0	27.7
Standard Error			3.39	3.19
LS Mean Difference from Placebo			-0.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.64	
95% CI			-10.0, 8.5	
p-value			0.869	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.6, 0.5	



Convenience Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 18				
N (%)	25 ( 92.6%)	24 ( 85.7%)	24 ( 88.9%)	24 ( 85.7%)
Mean	82.7	80.3	32.4	31.0
SD	14.37	17.18	23.83	32.27
Median	83.3	83.3	27.8	30.6
Min	44	44	-17	-17
Max	100	100	72	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			29.5	25.9
Standard Error			3.32	3.18
LS Mean Difference from Placebo			3.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.58	
95% CI			-5.6, 12.7	
p-value			0.435	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.5, 0.6	
Convenience Total Score				
Subgroup = Region, North America				
Week 24				
N (%)	25 ( 92.6%)	25 ( 89.3%)	24 ( 88.9%)	25 ( 89.3%)
Mean	75.3	83.8	25.0	33.8
SD	19.65	18.90	24.08	32.31
Median	83.3	83.3	25.0	33.3
Min	22	22	-22	-17
Max	100	100	78	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			22.1	28.6
Standard Error			3.81	3.65
LS Mean Difference from Placebo			-6.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.26	
95% CI			-17.0, 4.0	
p-value			0.223	
Hedges' g			-0.3	
Hedges' 95% CI			-0.9, 0.3	
Convenience Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
N	13	12	13	12
Baseline [1]				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	57.3	62.5		
SD	20.96	10.89		
Median	66.7	61.1		
Min	11	44		
Max	78	83		
Convenience Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 4				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	74.8	79.2	17.5	16.7
SD	20.24	13.00	32.38	13.61
Median	77.8	80.6	11.1	16.7
Min	39	56	-28	-6
Max	100	100	83	39
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			21.1	25.4
Standard Error			5.00	5.26
LS Mean Difference from Placebo			-4.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.22	
95% CI			-18.7, 10.1	
p-value			0.555	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.8	

Convenience Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 8				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	80.8	75.3	23.5	12.1
SD	16.61	14.77	27.79	15.68
Median	83.3	72.2	11.1	11.1
Min	56	50	-11	-11
Max	100	100	83	44
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			27.1	20.0
Standard Error			4.91	5.29
LS Mean Difference from Placebo			7.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.18	
95% CI			-7.2, 21.4	
p-value			0.325	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.3, 1.3	
Convenience Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 12				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	82.1	72.2	24.8	9.1
SD	15.90	10.24	24.60	11.73
Median	83.3	72.2	27.8	11.1
Min	56	56	-11	-11
Max	100	89	67	28
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			28.4	17.4
Standard Error			4.59	5.01
LS Mean Difference from Placebo			11.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.74	
95% CI			-2.5, 24.4	
p-value			0.109	
Hedges' g			0.8	
Hedges' 95% CI			0.0, 1.6	
Convenience Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 18				
N (%)	12 ( 92.3%)	10 ( 83.3%)	12 ( 92.3%)	10 ( 83.3%)
Mean	81.5	77.8	20.4	14.4
SD	17.46	8.28	25.88	10.21
Median	83.3	77.8	22.2	16.7
Min	50	67	-11	-11
Max	100	89	83	28
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			26.9	21.4
Standard Error			4.54	4.97
LS Mean Difference from Placebo			5.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.68	
95% CI			-7.8, 18.8	
p-value			0.415	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.6, 1.1	
Convenience Total Score				
Subgroup = Region, Europe				
Week 24				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	79.1	76.7	21.8	13.3
SD	15.57	11.05	28.37	14.86
Median	83.3	75.0	16.7	11.1
Min	50	67	-11	-17
Max	100	100	83	39
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			25.4	20.1
Standard Error			5.15	5.70
LS Mean Difference from Placebo			5.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.65	
95% CI			-9.9, 20.6	
p-value			0.489	
Hedges' g			0.4	
Hedges' 95% CI			-0.5, 1.2	

Convenience Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month				
N	30	27	30	27
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)		
Mean	49.4	55.8		
SD	20.80	22.51		
Median	52.8	61.1		
Min	11	0		
Max	83	89		
Convenience Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month				
Week 4				
N (%)	29 (96.7%)	27 (100.0%)	29 (96.7%)	27 (100.0%)
Mean	78.7	81.5	28.7	25.7
SD	19.42	14.37	25.24	26.11
Median	83.3	83.3	22.2	27.8
Min	33	56	-22	-11
Max	100	100	83	89
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			25.3	27.8
Standard Error			3.46	3.47
LS Mean Difference from Placebo			-2.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.74	
95% CI			-11.9, 6.9	
p-value			0.600	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.4, 0.6	
Convenience Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month				
Week 8				
N (%)	29 (96.7%)	26 (96.3%)	29 (96.7%)	26 (96.3%)
Mean	79.1	79.9	29.1	24.1
SD	17.36	15.48	24.29	28.67
Median	83.3	77.8	27.8	16.7
Min	33	50	-6	-11
Max	100	100	83	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			25.7	25.6
Standard Error			3.50	3.54
LS Mean Difference from Placebo			0.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.81	
95% CI			-9.4, 9.8	
p-value			0.974	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.3, 0.7	
Convenience Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month				
Week 12				
N (%)	29 (96.7%)	26 (96.3%)	29 (96.7%)	26 (96.3%)
Mean	81.0	79.7	31.0	23.9
SD	18.52	14.74	24.29	29.85
Median	88.9	77.8	27.8	13.9
Min	28	56	-11	-11
Max	100	100	78	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			27.6	25.5
Standard Error			3.33	3.37
LS Mean Difference from Placebo			2.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.57	
95% CI			-7.0, 11.2	
p-value			0.648	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.3, 0.8	

Convenience Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	28 ( 93.3%)	23 ( 85.2%)	28 ( 93.3%)	23 ( 85.2%)
Mean	83.5	78.7	32.1	23.9
SD	16.11	15.95	24.16	29.94
Median	86.1	77.8	30.6	16.7
Min	44	44	-6	-17
Max	100	100	83	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			29.8	24.2
Standard Error			3.21	3.28
LS Mean Difference from Placebo			5.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.41	
95% CI			-3.2, 14.4	
p-value			0.212	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.2, 0.9	
Convenience Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	77.4	81.5	27.4	26.2
SD	20.25	18.58	25.76	30.84
Median	83.3	83.3	22.2	16.7
Min	22	22	-22	-17
Max	100	100	83	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			24.0	25.9
Standard Error			3.66	3.79
LS Mean Difference from Placebo			-1.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.12	
95% CI			-12.1, 8.3	
p-value			0.714	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.5, 0.6	
Convenience Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
N	10	12	10	12
Baseline [1]				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)		
Mean	61.1	50.0		
SD	18.84	18.20		
Median	61.1	50.0		
Min	39	6		
Max	100	72		
Convenience Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	8 ( 80.0%)	12 (100.0%)
Mean	67.9	78.2	1.4	28.2
SD	16.85	19.74	25.85	25.34
Median	66.7	83.3	2.8	25.0
Min	39	50	-33	0
Max	89	100	39	94
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			11.3	24.9
Standard Error			6.91	5.61
LS Mean Difference from Placebo			-13.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.12	
95% CI			-29.8, 2.6	
p-value			0.099	
Hedges' g			-1.1	
Hedges' 95% CI			-2.0, -0.1	

Convenience Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	8 ( 80.0%)	12 (100.0%)
Mean	71.0	80.1	6.3	30.1
SD	22.01	17.96	32.72	25.12
Median	77.8	75.0	5.6	25.0
Min	22	50	-39	6
Max	100	100	61	94
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			16.2	26.8
Standard Error			6.97	5.66
LS Mean Difference from Placebo			-10.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.21	
95% CI			-26.9, 5.8	
p-value			0.202	
Hedges' g			-0.8	
Hedges' 95% CI			-1.8, 0.1	
Convenience Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	8 ( 80.0%)	12 (100.0%)
Mean	81.5	75.9	17.4	25.9
SD	11.79	17.94	19.80	22.01
Median	83.3	75.0	16.7	22.2
Min	61	39	-6	-6
Max	100	100	44	78
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			27.3	22.6
Standard Error			6.67	5.42
LS Mean Difference from Placebo			4.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.78	
95% CI			-10.8, 20.2	
p-value			0.547	
Hedges' g			-0.4	
Hedges' 95% CI			-1.3, 0.5	
Convenience Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	11 ( 91.7%)	8 ( 80.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	78.4	81.3	15.3	30.8
SD	11.93	13.44	24.08	25.98
Median	83.3	83.3	19.4	22.2
Min	56	61	-17	6
Max	94	100	56	94
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			25.2	25.2
Standard Error			6.43	5.28
LS Mean Difference from Placebo			0.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.48	
95% CI			-14.9, 14.9	
p-value			>0.999	
Hedges' g			-0.6	
Hedges' 95% CI			-1.5, 0.3	
Convenience Total Score				
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	11 ( 91.7%)	8 ( 80.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	74.1	82.3	11.1	31.8
SD	9.62	14.45	20.14	28.12
Median	77.8	77.8	13.9	22.2
Min	56	67	-22	0
Max	83	100	33	94
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			21.1	26.1
Standard Error			7.27	6.01
LS Mean Difference from Placebo			-5.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.70	
95% CI			-22.4, 12.3	
p-value			0.562	
Hedges' g			-0.8	
Hedges' 95% CI			-1.8, 0.1	

Convenience Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
N	16	22	16	22
Baseline [1]				
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)		
Mean	56.9	49.7		
SD	18.20	21.72		
Median	61.1	52.8		
Min	17	0		
Max	83	83		
Convenience Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	15 ( 93.8%)	22 (100.0%)	15 ( 93.8%)	22 (100.0%)
Mean	82.2	77.5	24.1	27.8
SD	18.69	16.40	31.68	29.30
Median	83.3	80.6	16.7	25.0
Min	39	50	-28	-6
Max	100	100	83	94
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			28.6	24.2
Standard Error			4.53	3.77
LS Mean Difference from Placebo			4.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.92	
95% CI			-7.4, 16.2	
p-value			0.460	
Hedges' g			-0.1	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.5	
Convenience Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	79.6	79.6	21.5	30.2
SD	21.79	16.79	33.52	28.74
Median	83.3	77.8	11.1	22.2
Min	22	50	-39	-11
Max	100	100	83	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			26.1	25.6
Standard Error			4.61	3.89
LS Mean Difference from Placebo			0.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.06	
95% CI			-11.6, 12.5	
p-value			0.942	
Hedges' g			-0.3	
Hedges' 95% CI			-0.9, 0.4	
Convenience Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)	15 ( 93.8%)	21 ( 95.5%)
Mean	82.6	72.8	24.4	23.3
SD	13.09	14.90	24.38	28.95
Median	83.3	72.2	27.8	16.7
Min	56	39	-11	-11
Max	100	100	67	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			29.0	19.0
Standard Error			4.20	3.56
LS Mean Difference from Placebo			10.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.54	
95% CI			-1.0, 21.1	
p-value			0.074	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.6, 0.7	

Convenience Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	15 ( 93.8%)	18 ( 81.8%)	15 ( 93.8%)	18 ( 81.8%)
Mean	84.1	78.1	25.9	29.9
SD	15.12	14.06	26.78	31.55
Median	88.9	75.0	27.8	19.4
Min	50	56	-11	-11
Max	100	100	83	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			30.5	23.1
Standard Error			4.14	3.59
LS Mean Difference from Placebo			7.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.51	
95% CI			-3.6, 18.4	
p-value			0.184	
Hedges' g			-0.1	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.5	
Convenience Total Score				
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	15 ( 93.8%)	19 ( 86.4%)	15 ( 93.8%)	19 ( 86.4%)
Mean	80.4	82.2	22.2	33.0
SD	17.17	13.68	28.17	31.07
Median	83.3	83.3	22.2	22.2
Min	50	61	-22	-17
Max	100	100	83	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			26.8	25.8
Standard Error			4.80	4.14
LS Mean Difference from Placebo			1.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.36	
95% CI			-11.7, 13.7	
p-value			0.875	
Hedges' g			-0.4	
Hedges' 95% CI			-1.0, 0.3	
Convenience Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
N	24	17	24	17
Baseline [1]				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)		
Mean	48.8	59.5		
SD	22.09	19.81		
Median	50.0	66.7		
Min	11	0		
Max	100	89		
Convenience Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	22 ( 91.7%)	17 (100.0%)
Mean	72.2	84.3	22.0	24.8
SD	18.88	15.12	24.99	20.52
Median	72.2	88.9	22.2	27.8
Min	33	61	-33	-11
Max	100	100	72	61
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			17.8	30.6
Standard Error			3.75	4.28
LS Mean Difference from Placebo			-12.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.71	
95% CI			-24.2, -1.4	
p-value			0.028	
Hedges' g			-0.1	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.5	

Convenience Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	22 ( 91.7%)	17 (100.0%)
Mean	75.6	80.4	26.0	20.9
SD	16.48	15.60	23.28	25.57
Median	77.8	72.2	27.8	11.1
Min	33	56	-28	-11
Max	100	100	72	83
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			21.8	26.7
Standard Error			3.82	4.36
LS Mean Difference from Placebo			-4.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.81	
95% CI			-16.5, 6.7	
p-value			0.405	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.4, 0.8	
Convenience Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	22 ( 91.7%)	17 (100.0%)
Mean	80.2	85.6	30.6	26.1
SD	19.38	13.90	23.68	25.97
Median	83.3	88.9	30.6	16.7
Min	28	61	-11	-11
Max	100	100	78	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			26.4	31.9
Standard Error			3.48	3.97
LS Mean Difference from Placebo			-5.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.29	
95% CI			-16.1, 5.0	
p-value			0.298	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.5, 0.8	
Convenience Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	22 ( 91.7%)	16 ( 94.1%)	21 ( 87.5%)	16 ( 94.1%)
Mean	81.1	81.3	30.2	21.9
SD	15.49	16.34	23.87	24.97
Median	83.3	83.3	27.8	16.7
Min	44	44	-17	-17
Max	100	100	72	83
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			27.5	26.9
Standard Error			3.45	3.95
LS Mean Difference from Placebo			0.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.26	
95% CI			-10.0, 11.0	
p-value			0.919	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.3, 1.0	
Convenience Total Score				
Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)	22 ( 91.7%)	16 ( 94.1%)
Mean	74.2	81.3	25.0	21.9
SD	18.85	21.07	23.80	27.78
Median	77.8	83.3	22.2	13.9
Min	22	22	-22	-17
Max	100	100	78	83
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			20.8	26.7
Standard Error			3.97	4.59
LS Mean Difference from Placebo			-5.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.09	
95% CI			-18.0, 6.3	
p-value			0.339	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.5, 0.8	



Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
N	18	14	18	14
Baseline [1]				
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)		
Mean	49.1	50.4		
SD	18.20	26.99		
Median	50.0	61.1		
Min	17	0		
Max	78	89		
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 4				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	81.4	78.2	31.7	27.8
SD	19.73	19.79	29.97	31.35
Median	88.9	86.1	33.3	19.4
Min	39	50	-28	-6
Max	100	100	83	94
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			28.2	25.0
Standard Error			4.27	4.70
LS Mean Difference from Placebo			3.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.32	
95% CI			-9.5, 15.8	
p-value			0.620	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.6, 0.8	
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 8				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	83.3	76.6	33.7	26.2
SD	16.67	14.81	27.18	32.28
Median	88.9	77.8	27.8	13.9
Min	39	50	-11	-6
Max	100	100	83	94
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			30.1	23.5
Standard Error			4.20	4.63
LS Mean Difference from Placebo			6.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.23	
95% CI			-5.7, 19.1	
p-value			0.286	
Hedges' g			0.3	
Hedges' 95% CI			-0.5, 1.0	
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 12				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	81.4	77.8	31.7	27.4
SD	20.50	17.43	25.67	31.91
Median	83.3	80.6	38.9	16.7
Min	28	39	-11	-6
Max	100	100	78	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			28.2	24.6
Standard Error			4.09	4.51
LS Mean Difference from Placebo			3.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.06	
95% CI			-8.5, 15.6	
p-value			0.561	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.6, 0.9	

Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 18				
N (%)	17 ( 94.4%)	11 ( 78.6%)	17 ( 94.4%)	11 ( 78.6%)
Mean	84.3	79.3	34.6	30.8
SD	17.04	11.68	25.27	35.78
Median	88.9	77.8	33.3	11.1
Min	44	61	-11	0
Max	100	100	83	94
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			31.1	24.7
Standard Error			3.92	4.50
LS Mean Difference from Placebo			6.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.93	
95% CI			-5.4, 18.3	
p-value			0.281	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.6, 0.9	
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 24				
N (%)	17 ( 94.4%)	12 ( 85.7%)	17 ( 94.4%)	12 ( 85.7%)
Mean	79.4	83.3	29.7	33.3
SD	20.30	12.08	26.27	36.16
Median	83.3	83.3	27.8	19.4
Min	22	67	-11	-6
Max	100	100	83	94
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			26.2	26.8
Standard Error			4.54	5.18
LS Mean Difference from Placebo			-0.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			6.87	
95% CI			-14.3, 13.1	
p-value			0.928	
Hedges' g			-0.1	
Hedges' 95% CI			-0.9, 0.6	
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
N	22	25	22	25
Baseline [1]				
N (%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)		
Mean	54.8	56.0		
SD	22.79	17.49		
Median	61.1	61.1		
Min	11	0		
Max	100	83		
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 4				
N (%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)	20 ( 90.9%)	25 (100.0%)
Mean	72.0	81.8	15.3	25.8
SD	18.13	13.75	23.35	22.39
Median	66.7	83.3	13.9	27.8
Min	33	56	-33	-11
Max	100	100	61	89
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			17.0	28.2
Standard Error			3.96	3.51
LS Mean Difference from Placebo			-11.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.29	
95% CI			-21.7, -0.6	
p-value			0.038	
Hedges' g			-0.5	
Hedges' 95% CI			-1.1, 0.1	

Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 8				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	20 ( 90.9%)	24 ( 96.0%)
Mean	72.2	81.9	16.1	25.9
SD	18.92	16.73	25.80	24.88
Median	72.2	83.3	22.2	22.2
Min	22	50	-39	-11
Max	100	100	61	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			17.8	27.6
Standard Error			3.90	3.50
LS Mean Difference from Placebo			-9.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.24	
95% CI			-20.3, 0.6	
p-value			0.065	
Hedges' g			-0.4	
Hedges' 95% CI			-1.0, 0.2	
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 12				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	20 ( 90.9%)	24 ( 96.0%)
Mean	81.0	78.9	25.0	22.9
SD	14.12	14.92	22.33	24.86
Median	83.3	77.8	27.8	19.4
Min	56	56	-11	-11
Max	100	100	72	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			26.7	24.8
Standard Error			3.80	3.42
LS Mean Difference from Placebo			1.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.11	
95% CI			-8.3, 12.1	
p-value			0.710	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.5, 0.7	
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 18				
N (%)	20 ( 90.9%)	23 ( 92.0%)	19 ( 86.4%)	23 ( 92.0%)
Mean	80.6	79.7	22.8	23.9
SD	13.67	16.63	23.71	24.93
Median	80.6	83.3	22.2	16.7
Min	50	44	-17	-17
Max	100	100	72	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			26.5	24.8
Standard Error			3.67	3.29
LS Mean Difference from Placebo			1.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.93	
95% CI			-8.1, 11.6	
p-value			0.726	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.7, 0.6	
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 24				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	20 ( 90.9%)	23 ( 92.0%)
Mean	74.3	80.9	18.9	25.1
SD	16.52	19.52	24.01	26.21
Median	72.2	83.3	19.4	22.2
Min	39	22	-22	-17
Max	100	100	61	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			20.6	25.8
Standard Error			4.21	3.82
LS Mean Difference from Placebo			-5.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			5.68	
95% CI			-16.5, 6.2	
p-value			0.369	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.4	
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
N	10	10	10	10
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)		
Mean	54.4	54.4		
SD	17.53	24.54		
Median	55.6	61.1		
Min	17	0		
Max	78	89		

Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	84.0	71.1	27.8	16.7
SD	10.19	18.67	25.00	20.29
Median	83.3	63.9	22.2	11.1
Min	67	50	6	-6
Max	100	100	83	61
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			31.2	17.7
Standard Error			5.79	5.43
LS Mean Difference from Placebo			13.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.92	
95% CI			-2.3, 29.3	
p-value			0.092	
Hedges' g			0.5	
Hedges' 95% CI			-0.4, 1.4	
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	78.4	75.0	22.2	20.6
SD	22.13	15.77	31.91	26.33
Median	83.3	77.8	27.8	13.9
Min	22	50	-39	-6
Max	100	100	83	83
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			25.7	21.6
Standard Error			6.00	5.62
LS Mean Difference from Placebo			4.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.20	
95% CI			-12.3, 20.4	
p-value			0.620	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.8, 1.0	
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	82.7	76.1	26.5	21.7
SD	16.54	20.29	22.01	29.91
Median	83.3	75.0	22.2	13.9
Min	44	39	-11	-6
Max	100	100	67	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			30.0	22.7
Standard Error			5.66	5.30
LS Mean Difference from Placebo			7.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.74	
95% CI			-8.2, 22.7	
p-value			0.349	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.7, 1.1	
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	7 ( 70.0%)	9 ( 90.0%)	7 ( 70.0%)
Mean	88.3	78.6	32.1	25.4
SD	14.81	11.75	23.53	31.73
Median	88.9	83.3	27.8	11.1
Min	56	61	0	0
Max	100	89	83	83
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			35.5	23.7
Standard Error			5.37	5.35
LS Mean Difference from Placebo			11.8	
SE of LS Mean Difference from Placebo			7.56	
95% CI			-3.3, 26.9	
p-value			0.122	
Hedges' g			0.2	
Hedges' 95% CI			-0.7, 1.2	

Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	8 ( 80.0%)	9 ( 90.0%)	8 ( 80.0%)
Mean	85.8	83.3	29.6	28.5
SD	13.64	10.71	24.85	29.91
Median	88.9	83.3	22.2	19.4
Min	56	67	0	-6
Max	100	100	83	83
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			33.1	25.7
Standard Error			6.15	6.09
LS Mean Difference from Placebo			7.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			8.64	
95% CI			-9.9, 24.6	
p-value			0.396	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.9, 1.0	
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
N	30	29	30	29
Baseline [1]				
N (%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)		
Mean	51.3	53.8		
SD	21.96	20.42		
Median	55.6	61.1		
Min	11	0		
Max	100	83		
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)	28 ( 93.3%)	29 (100.0%)
Mean	73.8	83.7	21.2	29.9
SD	20.78	13.92	28.49	26.62
Median	72.2	88.9	19.4	27.8
Min	33	56	-33	-11
Max	100	100	72	94
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			19.2	30.3
Standard Error			3.29	3.19
LS Mean Difference from Placebo			-11.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.60	
95% CI			-20.3, -1.9	
p-value			0.018	
Hedges' g			-0.3	
Hedges' 95% CI			-0.8, 0.2	
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	28 ( 93.3%)	28 ( 96.6%)
Mean	76.8	81.7	24.8	28.0
SD	17.76	16.06	26.60	27.98
Median	77.8	77.8	25.0	22.2
Min	33	50	-28	-11
Max	100	100	72	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			22.8	27.6
Standard Error			3.41	3.34
LS Mean Difference from Placebo			-4.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.79	
95% CI			-14.4, 4.7	
p-value			0.314	
Hedges' g			-0.1	
Hedges' 95% CI			-0.6, 0.4	
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	28 ( 93.3%)	28 ( 96.6%)
Mean	80.7	79.4	28.6	25.6
SD	17.42	14.01	24.74	26.85
Median	83.3	80.6	27.8	22.2
Min	28	56	-11	-11
Max	100	100	78	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			26.5	25.5
Standard Error			3.22	3.16
LS Mean Difference from Placebo			1.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.53	
95% CI			-8.0, 10.1	
p-value			0.814	
Hedges' g			0.1	
Hedges' 95% CI			-0.4, 0.6	

Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	28 ( 93.3%)	27 ( 93.1%)	27 ( 90.0%)	27 ( 93.1%)
Mean	80.4	79.8	27.2	26.3
SD	15.08	15.95	25.57	28.27
Median	83.3	77.8	27.8	16.7
Min	44	44	-17	-17
Max	100	100	72	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			26.4	25.2
Standard Error			3.07	3.01
LS Mean Difference from Placebo			1.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.32	
95% CI			-7.5, 9.8	
p-value			0.789	
Hedges' g			0.0	
Hedges' 95% CI			-0.5, 0.6	
Convenience Total Score				
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	28 ( 93.3%)	27 ( 93.1%)
Mean	73.8	81.3	22.0	27.8
SD	18.72	18.82	25.64	30.23
Median	72.2	83.3	22.2	22.2
Min	22	22	-22	-17
Max	100	100	78	100
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			20.0	26.5
Standard Error			3.49	3.46
LS Mean Difference from Placebo			-6.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			4.94	
95% CI			-16.3, 3.4	
p-value			0.194	
Hedges' g			-0.2	
Hedges' 95% CI			-0.7, 0.3	
Note: Global Satisfaction and all subscale scores have values ranging from 0 to 100. Higher scores indicating higher satisfaction.				
[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug. It is based on the subject's reflection on the last treatment received.				
[2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis. For the Overall model, baseline investigator-confirmed attack rate, baseline TSQM score, treatment, visit, and visit * treatment interaction are included as fixed effects, and subject is included as a random effect. For subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level, treatment * subgroup level, visit * subgroup level, and treatment * subgroup level * visit as fixed effects. Hedges' g is calculated using the raw data.				

Anhang 4-G-Tabelle 4-47: (Subgruppenanalyse) WPAI (Frage 6; ITT Population)

Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Region, North America				
N	27	28	27	28
Baseline [1]				
N (%)	27 (100.0%)	27 (96.4%)		
Mean	3.7	4.1		
SD	2.70	2.79		
Median	3.0	4.0		
Min	0	0		
Max	9	10		
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Region, North America				
Week 4				
N (%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Mean	1.7	3.0	-2.1	-1.1
SD	2.25	2.97	3.00	3.38
Median	0.0	2.0	-2.0	-1.0
Min	0	0	-9	-8
Max	7	9	4	7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.2	-0.9
Standard Error			0.51	0.49
LS Mean Difference from Placebo			-1.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.71	
95% CI			-2.7, 0.2	
p-value			0.083	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Region, North America				
Week 8				
N (%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Mean	1.8	2.0	-2.0	-2.1
SD	2.37	2.68	2.78	2.95
Median	0.0	0.0	-2.0	-2.0
Min	0	0	-9	-9
Max	8	9	3	2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.1	-2.0
Standard Error			0.48	0.46
LS Mean Difference from Placebo			-0.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.67	
95% CI			-1.5, 1.2	
p-value			0.847	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Region, North America				
Week 12				
N (%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)	25 (92.6%)	27 (96.4%)
Mean	1.9	2.9	-1.9	-1.2
SD	2.45	3.07	2.65	3.04
Median	0.0	2.0	-2.0	-1.0
Min	0	0	-7	-7
Max	8	10	5	5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.9	-1.0
Standard Error			0.48	0.46
LS Mean Difference from Placebo			-0.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.67	
95% CI			-2.2, 0.4	
p-value			0.185	

Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Region, North America			
Week 18				
N (%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)
Mean	1.4	2.0	-2.4	-2.2
SD	1.60	2.56	2.75	2.98
Median	1.0	1.0	-2.0	-1.0
Min	0	0	-8	-9
Max	6	9	1	3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.5	-2.0
Standard Error			0.46	0.45
LS Mean Difference from Placebo			-0.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.65	
95% CI			-1.8, 0.8	
p-value			0.427	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Region, North America				
Week 24				
N (%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)	25 ( 92.6%)	26 ( 92.9%)
Mean	1.6	2.8	-2.2	-1.3
SD	2.08	2.94	2.73	3.37
Median	1.0	2.0	-2.0	-1.0
Min	0	0	-7	-9
Max	6	10	3	6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.2	-1.2
Standard Error			0.50	0.49
LS Mean Difference from Placebo			-1.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.70	
95% CI			-2.4, 0.3	
p-value			0.134	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Region, Europe				
N	13	12	13	12
Baseline [1]				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	3.4	4.0		
SD	3.15	2.92		
Median	3.0	4.0		
Min	0	0		
Max	8	8		
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Region, Europe				
Week 4				
N (%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)	13 (100.0%)	12 (100.0%)
Mean	1.8	3.4	-1.5	-0.6
SD	2.58	2.97	2.88	3.50
Median	1.0	3.0	0.0	-0.5
Min	0	0	-7	-8
Max	8	8	2	6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.9	-0.5
Standard Error			0.71	0.74
LS Mean Difference from Placebo			-1.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.02	
95% CI			-3.4, 0.6	
p-value			0.179	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Region, Europe				
Week 8				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	2.2	3.5	-1.2	-0.4
SD	2.20	3.14	2.88	3.96
Median	2.0	2.0	-1.0	0.0
Min	0	0	-6	-6
Max	6	10	4	10
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.5	-0.3
Standard Error			0.67	0.72
LS Mean Difference from Placebo			-1.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.98	
95% CI			-3.1, 0.8	
p-value			0.246	



Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Region, Europe			
Week 12				
N (%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)	13 (100.0%)	11 ( 91.7%)
Mean	1.3	3.2	-2.1	-0.7
SD	1.75	3.03	2.87	3.10
Median	0.0	2.0	-2.0	0.0
Min	0	0	-7	-6
Max	5	8	3	5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.4	-0.7
Standard Error			0.67	0.72
LS Mean Difference from Placebo			-1.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.98	
95% CI			-3.7, 0.3	
p-value			0.089	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Region, Europe				
Week 18				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	2.7	2.7	-0.7	-1.3
SD	3.07	3.06	3.33	3.59
Median	1.0	2.0	0.0	0.5
Min	0	0	-6	-8
Max	8	9	8	2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.0	-1.2
Standard Error			0.64	0.73
LS Mean Difference from Placebo			0.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.97	
95% CI			-1.8, 2.1	
p-value			0.881	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Region, Europe				
Week 24				
N (%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)	13 (100.0%)	10 ( 83.3%)
Mean	3.2	2.6	-0.2	-1.4
SD	3.26	2.50	3.75	2.63
Median	2.0	2.0	0.0	-1.0
Min	0	0	-6	-5
Max	9	8	7	3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-0.5	-1.1
Standard Error			0.69	0.78
LS Mean Difference from Placebo			0.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.05	
95% CI			-1.5, 2.7	
p-value			0.583	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Sex, Male				
N	17	13	17	13
Baseline [1]				
N (%)	17 (100.0%)	13 (100.0%)		
Mean	3.0	3.2		
SD	2.94	3.09		
Median	3.0	2.0		
Min	0	0		
Max	9	8		
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Sex, Male				
Week 4				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)
Mean	1.6	4.1	-1.4	0.8
SD	2.55	3.28	3.41	2.38
Median	0.0	3.0	-0.5	1.0
Min	0	0	-9	-3
Max	7	9	4	7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.9	0.4
Standard Error			0.62	0.69
LS Mean Difference from Placebo			-2.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.92	
95% CI			-4.2, -0.5	
p-value			0.012	

Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Sex, Male				
Week 8				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)
Mean	1.4	3.1	-1.6	-0.2
SD	2.16	3.50	2.94	3.95
Median	0.5	2.0	-1.0	0.0
Min	0	0	-9	-8
Max	8	10	3	10
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.1	-0.6
Standard Error			0.61	0.67
LS Mean Difference from Placebo			-1.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.90	
95% CI			-3.4, 0.2	
p-value			0.085	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Sex, Male				
Week 12				
N (%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)	16 ( 94.1%)	13 (100.0%)
Mean	1.4	4.5	-1.6	1.2
SD	2.28	3.31	2.96	2.01
Median	0.0	5.0	-1.5	1.0
Min	0	0	-7	-1
Max	8	10	5	5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.1	0.8
Standard Error			0.56	0.62
LS Mean Difference from Placebo			-3.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.83	
95% CI			-4.6, -1.3	
p-value			<0.001	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Sex, Male				
Week 18				
N (%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)
Mean	0.6	1.8	-2.5	-1.6
SD	0.81	2.52	2.63	3.23
Median	0.0	1.0	-2.5	0.0
Min	0	0	-8	-8
Max	2	8	1	1
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-3.0	-2.0
Standard Error			0.58	0.69
LS Mean Difference from Placebo			-1.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.89	
95% CI			-2.8, 0.8	
p-value			0.263	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Sex, Male				
Week 24				
N (%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)	16 ( 94.1%)	11 ( 84.6%)
Mean	1.1	3.0	-1.9	-0.5
SD	1.63	3.16	2.62	3.36
Median	0.0	2.0	-2.0	0.0
Min	0	0	-7	-8
Max	5	10	3	4
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.4	-0.8
Standard Error			0.63	0.75
LS Mean Difference from Placebo			-1.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.98	
95% CI			-3.6, 0.3	
p-value			0.099	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Sex, Female				
N	23	27	23	27
Baseline [1]				
N (%)	23 (100.0%)	26 ( 96.3%)		
Mean	4.0	4.5		
SD	2.71	2.60		
Median	4.0	5.0		
Min	0	0		
Max	8	10		

Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Sex, Female				
Week 4				
N (%)	22 ( 95.7%)	26 ( 96.3%)	22 ( 95.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	1.8	2.7	-2.3	-1.8
SD	2.22	2.70	2.57	3.50
Median	1.0	2.5	-2.5	-1.5
Min	0	0	-7	-8
Max	8	8	2	6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.1	-1.4
Standard Error			0.53	0.49
LS Mean Difference from Placebo			-0.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.72	
95% CI			-2.1, 0.7	
p-value			0.329	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Sex, Female				
Week 8				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	2.3	2.1	-1.8	-2.4
SD	2.37	2.50	2.77	2.72
Median	2.0	2.0	-1.5	-2.0
Min	0	0	-7	-9
Max	7	8	4	2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.7	-2.0
Standard Error			0.52	0.48
LS Mean Difference from Placebo			0.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.71	
95% CI			-1.1, 1.7	
p-value			0.664	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Sex, Female				
Week 12				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	1.9	2.2	-2.2	-2.2
SD	2.22	2.60	2.52	2.79
Median	1.0	2.0	-2.0	-2.0
Min	0	0	-7	-7
Max	6	8	3	4
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.0	-1.9
Standard Error			0.48	0.44
LS Mean Difference from Placebo			-0.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.65	
95% CI			-1.5, 1.1	
p-value			0.790	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Sex, Female				
Week 18				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	2.7	2.4	-1.4	-2.1
SD	2.55	2.78	3.27	3.15
Median	3.0	2.0	-1.0	-1.0
Min	0	0	-8	-9
Max	8	9	8	3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.2	-1.7
Standard Error			0.49	0.46
LS Mean Difference from Placebo			0.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.68	
95% CI			-0.9, 1.8	
p-value			0.476	

Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Sex, Female				
Week 24				
N (%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)	22 ( 95.7%)	25 ( 92.6%)
Mean	2.9	2.7	-1.2	-1.8
SD	2.94	2.67	3.59	3.03
Median	2.0	2.0	-1.0	-1.0
Min	0	0	-7	-9
Max	9	8	7	6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.0	-1.4
Standard Error			0.54	0.51
LS Mean Difference from Placebo			0.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.74	
95% CI			-1.1, 1.8	
p-value			0.643	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month				
N	30	27	30	27
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	27 (100.0%)		
Mean	4.1	4.4		
SD	2.82	2.91		
Median	3.5	4.0		
Min	0	0		
Max	9	10		
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)	29 ( 96.7%)	27 (100.0%)
Mean	1.8	3.2	-2.3	-1.2
SD	2.22	3.03	2.85	3.76
Median	1.0	3.0	-2.0	-1.0
Min	0	0	-9	-8
Max	7	9	4	7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.2	-0.9
Standard Error			0.49	0.50
LS Mean Difference from Placebo			-1.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.68	
95% CI			-2.7, 0.1	
p-value			0.061	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	2.1	2.5	-2.0	-1.9
SD	2.36	2.61	2.87	2.87
Median	2.0	2.0	-2.0	-1.5
Min	0	0	-9	-9
Max	8	9	4	2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.8	-1.6
Standard Error			0.48	0.49
LS Mean Difference from Placebo			-0.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.67	
95% CI			-1.6, 1.1	
p-value			0.687	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Baseline Attack Rate, $\geq 2$ attacks/month				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)	29 ( 96.7%)	26 ( 96.3%)
Mean	1.9	3.5	-2.3	-0.9
SD	2.31	3.00	2.58	3.05
Median	1.0	2.0	-2.0	-1.0
Min	0	0	-7	-7
Max	8	10	3	5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.1	-0.5
Standard Error			0.46	0.48
LS Mean Difference from Placebo			-1.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.64	
95% CI			-2.9, -0.3	
p-value			0.016	

Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month			
Week 18				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	1.9	2.4	-2.2	-2.2
SD	2.15	2.81	2.73	3.27
Median	1.0	2.0	-2.0	-1.0
Min	0	0	-8	-9
Max	8	9	1	3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.1	-1.7
Standard Error			0.46	0.49
LS Mean Difference from Placebo			-0.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.66	
95% CI			-1.6, 1.0	
p-value			0.623	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)	29 ( 96.7%)	24 ( 88.9%)
Mean	2.7	3.0	-1.5	-1.6
SD	2.77	2.96	3.36	3.51
Median	2.0	2.5	-2.0	-2.0
Min	0	0	-7	-9
Max	9	10	7	6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.3	-1.1
Standard Error			0.49	0.52
LS Mean Difference from Placebo			-0.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.70	
95% CI			-1.6, 1.1	
p-value			0.722	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
N	10	12	10	12
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)		
Mean	2.1	3.2		
SD	2.38	2.37		
Median	1.5	4.5		
Min	0	0		
Max	6	6		
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	1.4	2.9	-0.7	-0.3
SD	2.79	2.84	3.00	2.34
Median	0.0	2.5	0.0	0.0
Min	0	0	-6	-5
Max	8	8	4	3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.8	-0.7
Standard Error			0.92	0.78
LS Mean Difference from Placebo			-1.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.13	
95% CI			-3.4, 1.1	
p-value			0.332	

Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	1.2	2.3	-0.9	-0.9
SD	2.05	3.49	2.57	4.19
Median	0.0	0.0	0.0	-1.0
Min	0	0	-6	-5
Max	6	10	3	10
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.0	-1.3
Standard Error			0.90	0.76
LS Mean Difference from Placebo			-0.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.09	
95% CI			-2.8, 1.5	
p-value			0.548	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	1.2	1.8	-0.9	-1.4
SD	1.99	2.80	2.93	3.06
Median	0.0	0.5	-1.0	-0.5
Min	0	0	-6	-6
Max	5	8	5	3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.0	-1.8
Standard Error			0.87	0.74
LS Mean Difference from Placebo			-0.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.05	
95% CI			-2.3, 1.9	
p-value			0.880	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	1.4	1.8	-0.7	-1.4
SD	2.70	2.45	3.81	2.91
Median	0.0	0.0	-1.0	0.0
Min	0	0	-6	-6
Max	8	7	8	2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.8	-1.8
Standard Error			0.87	0.74
LS Mean Difference from Placebo			0.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.05	
95% CI			-2.0, 2.2	
p-value			0.953	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)	9 ( 90.0%)	12 (100.0%)
Mean	0.6	2.3	-1.6	-0.9
SD	0.88	2.45	2.83	2.31
Median	0.0	1.0	0.0	0.0
Min	0	0	-6	-6
Max	2	7	2	2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.7	-1.3
Standard Error			0.92	0.78
LS Mean Difference from Placebo			-1.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.12	
95% CI			-3.6, 0.9	
p-value			0.242	

Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg			
N	16	22	16	22
Baseline [1]				
N (%)	16 (100.0%)	22 (100.0%)		
Mean	3.1	4.5		
SD	2.82	2.70		
Median	2.5	5.0		
Min	0	0		
Max	8	10		
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	15 (93.8%)	22 (100.0%)	15 (93.8%)	22 (100.0%)
Mean	2.1	3.6	-1.1	-1.0
SD	2.52	2.94	2.79	3.85
Median	1.0	4.0	-1.0	-1.0
Min	0	0	-7	-8
Max	8	8	4	7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.5	-0.5
Standard Error			0.65	0.54
LS Mean Difference from Placebo			-1.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.86	
95% CI			-2.7, 0.7	
p-value			0.230	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	15 (93.8%)	21 (95.5%)	15 (93.8%)	21 (95.5%)
Mean	2.1	1.4	-1.1	-3.1
SD	1.91	2.11	2.94	2.70
Median	2.0	0.0	-1.0	-2.0
Min	0	0	-6	-9
Max	6	8	4	0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.5	-2.7
Standard Error			0.59	0.50
LS Mean Difference from Placebo			1.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.78	
95% CI			-0.4, 2.7	
p-value			0.152	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	15 (93.8%)	21 (95.5%)	15 (93.8%)	21 (95.5%)
Mean	1.6	3.1	-1.5	-1.4
SD	2.06	3.37	2.97	3.47
Median	0.0	2.0	-2.0	-2.0
Min	0	0	-7	-7
Max	6	10	5	5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.0	-1.0
Standard Error			0.62	0.53
LS Mean Difference from Placebo			-1.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.82	
95% CI			-2.7, 0.6	
p-value			0.206	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	15 (93.8%)	20 (90.9%)	15 (93.8%)	20 (90.9%)
Mean	2.3	2.6	-0.8	-2.0
SD	2.50	3.02	3.38	3.36
Median	1.0	2.0	0.0	0.0
Min	0	0	-8	-9
Max	8	9	8	2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.3	-1.5
Standard Error			0.61	0.53
LS Mean Difference from Placebo			0.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.81	
95% CI			-1.4, 1.8	
p-value			0.789	

Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg			
Week 24				
N (%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)	15 ( 93.8%)	20 ( 90.9%)
Mean	2.8	2.6	-0.3	-2.0
SD	3.03	2.80	3.39	2.92
Median	2.0	2.5	0.0	-1.0
Min	0	0	-6	-9
Max	9	8	7	2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-0.8	-1.4
Standard Error			0.65	0.57
LS Mean Difference from Placebo			0.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.87	
95% CI			-1.1, 2.3	
p-value			0.488	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
N	24	17	24	17
Baseline [1]				
N (%)	24 (100.0%)	17 (100.0%)		
Mean	3.9	3.4		
SD	2.83	2.85		
Median	3.0	4.0		
Min	0	0		
Max	9	8		
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 4				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)
Mean	1.5	2.5	-2.5	-0.9
SD	2.23	2.92	2.95	2.78
Median	0.0	2.0	-3.0	0.0
Min	0	0	-9	-7
Max	7	9	4	3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.4	-1.2
Standard Error			0.53	0.61
LS Mean Difference from Placebo			-1.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.81	
95% CI			-2.8, 0.4	
p-value			0.137	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 8				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)
Mean	1.8	3.6	-2.2	0.2
SD	2.55	3.26	2.69	3.13
Median	0.0	3.0	-2.0	0.0
Min	0	0	-9	-5
Max	8	10	1	10
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.1	-0.1
Standard Error			0.48	0.55
LS Mean Difference from Placebo			-2.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.73	
95% CI			-3.5, -0.6	
p-value			0.007	



Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 12				
N (%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)	23 ( 95.8%)	17 (100.0%)
Mean	1.8	2.8	-2.2	-0.6
SD	2.37	2.61	2.52	2.40
Median	0.0	2.0	-2.0	-1.0
Min	0	0	-7	-6
Max	8	7	1	4
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.1	-0.9
Standard Error			0.50	0.59
LS Mean Difference from Placebo			-1.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.77	
95% CI			-2.7, 0.3	
p-value			0.127	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 18				
N (%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)
Mean	1.5	1.7	-2.5	-1.9
SD	2.09	2.18	2.64	2.94
Median	1.0	1.0	-2.0	-1.0
Min	0	0	-8	-8
Max	8	8	1	3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.4	-2.1
Standard Error			0.49	0.58
LS Mean Difference from Placebo			-0.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.76	
95% CI			-1.8, 1.2	
p-value			0.682	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg				
Week 24				
N (%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)	23 ( 95.8%)	16 ( 94.1%)
Mean	1.7	3.0	-2.3	-0.6
SD	2.26	2.85	2.90	3.33
Median	1.0	2.0	-2.0	0.0
Min	0	0	-7	-6
Max	8	10	3	6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.2	-0.8
Standard Error			0.53	0.63
LS Mean Difference from Placebo			-1.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.82	
95% CI			-3.0, 0.3	
p-value			0.108	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
N	18	14	18	14
Baseline [1]				
N (%)	18 (100.0%)	14 (100.0%)		
Mean	3.3	3.5		
SD	2.47	2.31		
Median	3.0	4.5		
Min	0	0		
Max	8	8		

Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 4				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	1.5	3.0	-1.9	-0.5
SD	2.70	3.04	3.02	3.16
Median	0.0	2.0	-2.0	-0.5
Min	0	0	-7	-5
Max	8	8	4	7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.2	-0.7
Standard Error			0.62	0.68
LS Mean Difference from Placebo			-1.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.92	
95% CI			-3.3, 0.4	
p-value			0.121	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 8				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	1.4	1.9	-2.0	-1.6
SD	1.97	2.62	2.32	3.03
Median	0.0	0.5	-2.0	-0.5
Min	0	0	-7	-8
Max	6	7	2	2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.3	-1.8
Standard Error			0.59	0.66
LS Mean Difference from Placebo			-0.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.88	
95% CI			-2.3, 1.3	
p-value			0.580	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 12				
N (%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)	17 ( 94.4%)	14 (100.0%)
Mean	1.4	2.9	-2.1	-0.6
SD	2.09	3.41	2.28	3.23
Median	0.0	2.0	-2.0	-0.5
Min	0	0	-7	-5
Max	6	10	1	5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.4	-0.8
Standard Error			0.59	0.64
LS Mean Difference from Placebo			-1.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.87	
95% CI			-3.3, 0.2	
p-value			0.079	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Use of Androgens, No				
Week 18				
N (%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)
Mean	2.1	0.8	-1.4	-2.8
SD	2.44	1.41	3.50	2.64
Median	1.0	0.0	-1.0	-2.0
Min	0	0	-8	-8
Max	8	5	8	0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.7	-3.0
Standard Error			0.55	0.63
LS Mean Difference from Placebo			1.3	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.84	
95% CI			-0.3, 3.0	
p-value			0.115	

Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
	During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Use of Androgens, No			
Week 24				
N (%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)	17 ( 94.4%)	13 ( 92.9%)
Mean	1.6	2.3	-1.8	-1.4
SD	1.84	2.69	2.49	3.45
Median	1.0	1.0	-1.0	-1.0
Min	0	0	-7	-8
Max	6	7	2	4
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.1	-1.6
Standard Error			0.62	0.70
LS Mean Difference from Placebo			-0.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.94	
95% CI			-2.4, 1.4	
p-value			0.600	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
N	22	25	22	25
Baseline [1]				
N (%)	22 (100.0%)	25 (100.0%)		
Mean	3.8	4.4		
SD	3.12	3.03		
Median	3.0	4.0		
Min	0	0		
Max	9	10		
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 4				
N (%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)	21 ( 95.5%)	25 (100.0%)
Mean	1.9	3.2	-2.0	-1.2
SD	2.05	2.94	2.94	3.54
Median	1.0	3.0	-2.0	-1.0
Min	0	0	-9	-8
Max	7	9	4	6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.0	-0.8
Standard Error			0.56	0.51
LS Mean Difference from Placebo			-1.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.76	
95% CI			-2.7, 0.4	
p-value			0.134	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 8				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)
Mean	2.3	2.7	-1.5	-1.6
SD	2.50	3.03	3.19	3.54
Median	2.0	2.0	-1.0	-2.0
Min	0	0	-9	-9
Max	8	10	4	10
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.5	-1.3
Standard Error			0.54	0.50
LS Mean Difference from Placebo			-0.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.73	
95% CI			-1.7, 1.2	
p-value			0.751	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 12				
N (%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)	21 ( 95.5%)	24 ( 96.0%)
Mean	2.0	3.0	-1.9	-1.3
SD	2.35	2.84	3.04	2.93
Median	2.0	2.0	-2.0	-1.0
Min	0	0	-7	-7
Max	8	8	5	5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.9	-1.0
Standard Error			0.53	0.49
LS Mean Difference from Placebo			-0.9	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.72	
95% CI			-2.3, 0.6	
p-value			0.240	

Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 18				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)
Mean	1.6	3.0	-2.2	-1.4
SD	2.16	2.95	2.62	3.33
Median	1.0	2.0	-1.0	0.0
Min	0	0	-8	-9
Max	8	9	1	3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.3	-1.1
Standard Error			0.50	0.47
LS Mean Difference from Placebo			-1.2	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.69	
95% CI			-2.6, 0.2	
p-value			0.085	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes				
Week 24				
N (%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)	21 ( 95.5%)	23 ( 92.0%)
Mean	2.6	3.0	-1.3	-1.3
SD	3.08	2.87	3.73	3.04
Median	2.0	3.0	-2.0	-1.0
Min	0	0	-7	-9
Max	9	10	7	6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.3	-0.9
Standard Error			0.56	0.53
LS Mean Difference from Placebo			-0.4	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.77	
95% CI			-1.9, 1.1	
p-value			0.609	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
N	10	10	10	10
Baseline [1]				
N (%)	10 (100.0%)	10 (100.0%)		
Mean	3.1	2.9		
SD	2.81	2.08		
Median	2.5	3.0		
Min	0	0		
Max	7	5		
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	1.4	2.0	-1.8	-0.9
SD	2.79	2.67	3.73	3.57
Median	0.0	1.0	-2.0	-1.0
Min	0	0	-7	-5
Max	8	8	4	7
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.2	-1.6
Standard Error			0.85	0.80
LS Mean Difference from Placebo			-0.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.17	
95% CI			-2.9, 1.7	
p-value			0.597	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	1.8	1.8	-1.4	-1.1
SD	1.99	2.49	3.32	2.33
Median	1.0	0.5	-1.0	-0.5
Min	0	0	-7	-5
Max	6	7	3	2
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.8	-1.8
Standard Error			0.83	0.78
LS Mean Difference from Placebo			-0.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.14	
95% CI			-2.4, 2.2	
p-value			0.940	

Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)	9 ( 90.0%)	10 (100.0%)
Mean	1.4	1.4	-1.8	-1.5
SD	1.94	1.96	3.67	3.34
Median	0.0	0.5	-2.0	-2.0
Min	0	0	-7	-5
Max	5	6	5	5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.2	-2.2
Standard Error			0.79	0.75
LS Mean Difference from Placebo			0.0	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.09	
95% CI			-2.2, 2.2	
p-value			0.986	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)
Mean	1.2	0.6	-2.0	-2.6
SD	1.48	0.73	2.40	2.24
Median	1.0	0.0	-2.0	-2.0
Min	0	0	-7	-5
Max	4	2	1	0
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.4	-3.1
Standard Error			0.77	0.77
LS Mean Difference from Placebo			0.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.09	
95% CI			-1.5, 2.8	
p-value			0.532	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)	9 ( 90.0%)
Mean	1.2	1.3	-2.0	-1.8
SD	1.92	1.94	2.96	2.64
Median	1.0	0.0	-1.0	-2.0
Min	0	0	-7	-5
Max	6	5	1	3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.4	-2.3
Standard Error			0.84	0.83
LS Mean Difference from Placebo			-0.1	
SE of LS Mean Difference from Placebo			1.18	
95% CI			-2.4, 2.3	
p-value			0.966	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
N	30	29	30	29
Baseline [1]				
N (%)	30 (100.0%)	29 (100.0%)		
Mean	3.7	4.4		
SD	2.85	2.92		
Median	3.0	5.0		
Min	0	0		
Max	9	10		
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 4				
N (%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)	29 ( 96.7%)	29 (100.0%)
Mean	1.8	3.5	-2.0	-0.9
SD	2.22	2.97	2.72	3.38
Median	1.0	3.0	-2.0	0.0
Min	0	0	-9	-8
Max	7	9	4	6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.0	-0.5
Standard Error			0.47	0.47
LS Mean Difference from Placebo			-1.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.67	
95% CI			-2.8, -0.2	
p-value			0.027	

Measurement Visit	Observed		Change From Baseline	
	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=40)
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 8				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)
Mean	2.0	2.6	-1.8	-1.8
SD	2.41	3.01	2.69	3.62
Median	1.0	2.0	-1.0	-2.0
Min	0	0	-9	-9
Max	8	10	4	10
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.9	-1.4
Standard Error			0.46	0.47
LS Mean Difference from Placebo			-0.5	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.66	
95% CI			-1.8, 0.8	
p-value			0.449	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 12				
N (%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)	29 ( 96.7%)	28 ( 96.6%)
Mean	1.8	3.5	-2.0	-0.9
SD	2.34	3.16	2.39	2.95
Median	0.0	2.0	-2.0	-1.0
Min	0	0	-7	-7
Max	8	10	3	5
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-2.1	-0.5
Standard Error			0.44	0.45
LS Mean Difference from Placebo			-1.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.63	
95% CI			-2.8, -0.3	
p-value			0.016	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 18				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)
Mean	2.0	2.7	-1.8	-1.7
SD	2.45	2.88	3.24	3.39
Median	1.0	2.0	-1.0	0.0
Min	0	0	-8	-9
Max	8	9	8	3
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.9	-1.3
Standard Error			0.43	0.44
LS Mean Difference from Placebo			-0.6	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.62	
95% CI			-1.8, 0.7	
p-value			0.375	
During the past seven days, how much did your health problems affect your ability to do your regular daily activities, other than work at a job? Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis				
Week 24				
N (%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)	29 ( 96.7%)	27 ( 93.1%)
Mean	2.4	3.3	-1.3	-1.2
SD	2.75	2.89	3.31	3.33
Median	2.0	3.0	-2.0	-1.0
Min	0	0	-7	-9
Max	9	10	7	6
Statistical Analysis [2]				
LS Mean			-1.4	-0.7
Standard Error			0.47	0.48
LS Mean Difference from Placebo			-0.7	
SE of LS Mean Difference from Placebo			0.67	
95% CI			-2.0, 0.7	
p-value			0.318	
Note: WPAI outcomes are expressed as impairment percentages, with higher numbers indicating greater impairment and less productivity (ie, worse outcomes).				
[1] Baseline is defined as the last non-missing value occurring prior to initiation of study drug.				
[2] Statistical analysis is based on a mixed-model repeated measures analysis. For the Overall model, baseline investigator-confirmed attack rate, baseline WPAI score, treatment group, visit, and visit * treatment group interaction are included as fixed effects, and subject is included as a random effect. For subgroup-specific models, the same model is used with the addition of subgroup level, treatment * subgroup level, visit * subgroup level, and treatment * subgroup level * visit as fixed effects. Hedges' g is calculated using the raw data.				

Anhang 4-G-Tabelle 4-48: (Subgruppenanalyse) UE (gesamt; Safety Population)

	BCX7353 150 mg (N=40)	Placebo (N=39)	Statistical Estimate	Standard Error	95% CI	Wald p-value
Subgroup = Region, North America						
N	27	27				
Number of Subjects with:						
≥ 1 TEAE	24 ( 88.9%)	21 ( 77.8%)				
Relative Risk [2]			1.143	0.1233	( 0.897, 1.455)	0.279
Odds Ratio [2]			2.286	0.7676	( 0.508, 10.291)	0.282
Absolute Risk Reduction [2]			-0.111	0.1003	( -0.308, 0.085)	0.268
Subgroup = Region, Europe						
N	13	12				
Number of Subjects with:						
≥ 1 TEAE	10 ( 76.9%)	9 ( 75.0%)				
Relative Risk [2]			1.026	0.2255	( 0.659, 1.596)	0.911
Odds Ratio [2]			1.111	0.9369	( 0.177, 6.970)	0.910
Absolute Risk Reduction [2]			-0.019	0.1711	( -0.355, 0.316)	0.911
Subgroup = Sex, Male						
N	17	13				
Number of Subjects with:						
≥ 1 TEAE	15 ( 88.2%)	9 ( 69.2%)				
Relative Risk [2]			1.275	0.2050	( 0.853, 1.905)	0.237
Odds Ratio [2]			3.333	0.9632	( 0.505, 22.017)	0.211
Absolute Risk Reduction [2]			-0.190	0.1500	( -0.484, 0.104)	0.205
Subgroup = Sex, Female						
N	23	26				
Number of Subjects with:						
≥ 1 TEAE	19 ( 82.6%)	21 ( 80.8%)				
Relative Risk [2]			1.023	0.1353	( 0.785, 1.333)	0.868
Odds Ratio [2]			1.131	0.7418	( 0.264, 4.840)	0.868
Absolute Risk Reduction [2]			-0.018	0.1105	( -0.235, 0.198)	0.868
Subgroup = Baseline Attack Rate, ≥ 2 attacks/month						
N	30	27				
Number of Subjects with:						
≥ 1 TEAE	25 ( 83.3%)	22 ( 81.5%)				
Relative Risk [2]			1.023	0.1228	( 0.804, 1.301)	0.855
Odds Ratio [2]			1.136	0.6967	( 0.290, 4.452)	0.854
Absolute Risk Reduction [2]			-0.019	0.1011	( -0.217, 0.180)	0.855
Subgroup = Baseline Attack Rate, < 2 attacks/month						
N	10	12				
Number of Subjects with:						
≥ 1 TEAE	9 ( 90.0%)	8 ( 66.7%)				
Relative Risk [2]			1.350	0.2297	( 0.861, 2.118)	0.191
Odds Ratio [2]			4.500	1.2191	( 0.413, 49.077)	0.217
Absolute Risk Reduction [2]			-0.233	0.1659	( -0.558, 0.092)	0.160
Subgroup = Weight Category, < 78.96 kg						
N	16	22				
Number of Subjects with:						
≥ 1 TEAE	12 ( 75.0%)	17 ( 77.3%)				
Relative Risk [2]			0.971	0.1849	( 0.675, 1.395)	0.872
Odds Ratio [2]			0.882	0.7695	( 0.195, 3.987)	0.871
Absolute Risk Reduction [2]			0.023	0.1404	( -0.252, 0.298)	0.871

Subgroup = Weight Category, ≥ 78.96 kg						
N	24	17				
Number of Subjects with:						
≥ 1 TEAE	22 ( 91.7%)	13 ( 76.5%)				
Relative Risk [2]			1.199	0.1479	( 0.897, 1.602)	0.221
Odds Ratio [2]			3.385	0.9340	( 0.543, 21.113)	0.192
Absolute Risk Reduction [2]			-0.152	0.1173	( -0.382, 0.078)	0.195
Subgroup = Prior Use of Androgens, No						
N	18	14				
Number of Subjects with:						
≥ 1 TEAE	14 ( 77.8%)	11 ( 78.6%)				
Relative Risk [2]			0.990	0.1880	( 0.685, 1.431)	0.957
Odds Ratio [2]			0.955	0.8635	( 0.176, 5.186)	0.957
Absolute Risk Reduction [2]			0.008	0.1471	( -0.280, 0.296)	0.957
Subgroup = Prior Use of Androgens, Yes						
N	22	25				
Number of Subjects with:						
≥ 1 TEAE	20 ( 90.9%)	19 ( 76.0%)				
Relative Risk [2]			1.196	0.1311	( 0.925, 1.547)	0.172
Odds Ratio [2]			3.158	0.8771	( 0.566, 17.619)	0.190
Absolute Risk Reduction [2]			-0.149	0.1051	( -0.355, 0.057)	0.156
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, No Prior Prophylaxis						
N	10	10				
Number of Subjects with:						
≥ 1 TEAE	7 ( 70.0%)	9 ( 90.0%)				
Relative Risk [2]			0.778	0.2323	( 0.493, 1.226)	0.279
Odds Ratio [2]			0.259	1.2599	( 0.022, 3.063)	0.284
Absolute Risk Reduction [2]			0.200	0.1732	( -0.139, 0.539)	0.248
Subgroup = Prior Long-Term Prophylaxis Use, Long-Term Prior Prophylaxis						
N	30	29				
Number of Subjects with:						
≥ 1 TEAE	27 ( 90.0%)	21 ( 72.4%)				
Relative Risk [2]			1.243	0.1298	( 0.964, 1.603)	0.094
Odds Ratio [2]			3.429	0.7369	( 0.809, 14.533)	0.095
Absolute Risk Reduction [2]			-0.176	0.0994	( -0.371, 0.019)	0.077
Note: Treatment-emergent adverse events (TEAEs) are defined as those events that occur after initiation of study drug through the initiation of dosing in Part 2 or through the last dose of study drug in Part 1+30 days for subjects who do not continue into Part 2.						
[1] The statistical analysis is based on a logistic regression with whether the subject experienced the event as the outcome variable and treatment, subgroup level, and treatment * subgroup level included as independent variables.						
[2] Statistics for relative risk (RR), odds ratio (OR), and absolute risk reduction (ARR) are calculated using the frequency tables. Standard errors for RR and OR are for the log of the estimate. Standard error for ARR is for the estimate itself.						

Anhang 4-G-Tabelle 4-49: Verhältnis von Baseline Charakteristika zu der Rate von Prüfarzt-bestätigten HAE-Attacken (ITT Population)

Parameter Estimates (Std. Error)	Chi-Square (p-value)	Model Chi-Square (p-value)	AIC (smaller is better)
----------------------------------	----------------------	----------------------------	-------------------------



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

Univariate Models					
Age (years)	0.00337 (0.00554)	0.370 ( 0.543)	0.370 ( 0.543)		817.6659
Prior Androgen Use: Yes vs No	0.1504 (0.1596)	0.888 ( 0.346)	0.882 ( 0.348)		817.1536
Baseline Attack Rate (attacks/month)	0.3395 (0.0537)	40.008 (<0.001)	36.656 (<0.001)		781.3800
Baseline Attack Rate Group: < 2 vs ≥ 2	-0.7975 (0.1704)	21.906 (<0.001)	18.831 (<0.001)		799.2043
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.00702 (0.0111)	0.398 ( 0.528)	0.402 ( 0.526)		817.6338
BMI Group		N/A	0.012 ( 0.994)		820.0236
BMI Group: Overweight vs Normal	0.00857 (0.2006)	0.002 ( 0.966)			
BMI Group: Obese vs Normal	-0.0125 (0.1924)	0.004 ( 0.948)			
Weight (kg)	0.00210 (0.00374)	0.314 ( 0.575)	0.316 ( 0.574)		817.7195
Weight Group: ≥ 78.96 kg vs <78.96	0.0537 (0.1593)	0.114 ( 0.736)	0.114 ( 0.736)		817.9222
CI-INH Functional Level (%)	0.00117 (0.00707)	0.027 ( 0.869)	0.027 ( 0.869)		818.0084
Complement C4: <LLN vs Not	-0.3312 (0.2548)	1.689 ( 0.194)	1.785 ( 0.182)		816.2505
Prior Prophylactic Medication within 30 Days of Screening: Yes vs No	0.0275 (0.1779)	0.024 ( 0.877)	0.024 ( 0.877)		818.0117
Race Group: Other vs White	-0.4961 (0.3508)	2.000 ( 0.157)	1.813 ( 0.178)		816.2226
Region: Europe vs North America	0.1146 (0.1753)	0.427 ( 0.513)	0.432 ( 0.511)		817.6039
Gender: Female vs Male	0.2234 (0.1686)	1.756 ( 0.185)	1.709 ( 0.191)		816.3262
Treatment Group		N/A	4.574 ( 0.102)		815.4613
Treatment Group: 110mg vs Placebo	-0.2495 (0.1900)	1.724 ( 0.189)			
Treatment Group: 150mg vs Placebo	-0.4128 (0.1940)	4.530 ( 0.033)			
Multiple Regression Model - Stepwise Selection					772.2306
Variables included in the model					
Intercept	-3.7621 (0.2060)	333.549 (<0.001)			
Baseline Attack Rate (attacks/month)	0.3634 (0.0496)	53.662 (<0.001)			
Gender: Female vs Male	0.2025 (0.1394)	2.111 ( 0.146)			
Region: Europe vs North America	0.2325 (0.1415)	2.698 ( 0.101)			
Treatment Group: 110mg vs Placebo	-0.3719 (0.1571)	5.607 ( 0.018)			
Treatment Group: 150mg vs Placebo	-0.6057 (0.1609)	14.166 (<0.001)			
Dispersion	0.3682 (0.0645)				
<p>Note: The investigator-confirmed attack rate is defined as the total number of investigator-confirmed HAE attacks experienced in the period of interest adjusted for the length of a month (defined as 28 days) and the number of days during that period.</p> <p>Note: For this analysis, univariate negative binomial regression models were constructed for each combination of investigator-confirmed attack rate and its relative independent variables. The log of the treatment duration is used as the offset. Additionally, the stepwise selection method was used to choose the final predictive multiple regression model. In building the stepwise model, a 20% significance level was required to add a new variable into the model and a 15% significance level is required for a variable to stay in the model. Based on examination of the AIC from the corresponding univariate models, continuous BMI and Weight were used over their categorical versions.</p>					