



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Sebetralstat (Hereditäres Angioödem, Akutbehandlung,  $\geq 12$   
Jahre)

Vom 2. April 2026

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	19
4.	Verfahrensablauf .....	19
5.	Beschluss .....	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>29</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	29
2.	Bewertungsentscheidung .....	29
2.1	Nutzenbewertung .....	29
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>30</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme der KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH.....	37
5.1.1	Ergänzende Analysen der KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH.....	96

5.2	Stellungnahme der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm .....	113
5.3	Stellungnahme der Otsuka Pharma GmbH .....	123
5.4	Stellungnahme der CSL Behring GmbH .....	129
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	137
5.6	Stellungnahme von Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung .....	141
D.	Anlagen .....	150
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	150

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist

nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sebetralstat am 15. Oktober 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Oktober 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Sebetralstat zur Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2026 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G25-30) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Sebetralstat nicht abgestellt.

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sebetralstat (Ekterly) gemäß Fachinformation**

Ekterly wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. April 2026):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sebetralstat wie folgt bewertet:

#### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einer akuten Attacke des hereditären Angioödems

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### **Begründung:**

Für die Nutzenbewertung von Sebetralstat zur symptomatischen Behandlung von akuten Attacken des hereditären Angioödems (HAE) legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende Phase-III-Studie KONFIDENT vor.

#### Studie KONFIDENT

Die Studie KONFIDENT wurde als multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einem dreifachen Cross-over-Design im Zeitraum Februar 2022 bis Dezember 2023 durchgeführt. Verglichen wurde die Gabe von 300 mg und 600 mg Sebetralstat gegenüber Placebo bei der Behandlung von akuten HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Die eingeschlossenen Personen wurden sechs verschiedenen Behandlungssequenzen im Verhältnis 1:1:1:1:1:1 randomisiert zugeteilt. Die Abfolge der festgelegten Studienmedikation 300 mg Sebetralstat, 600 mg Sebetralstat und Placebo, jeweils zur Behandlung der ersten, zweiten und dritten HAE-Attacke, unterschied sich je nach Behandlungssequenz. Relevant für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die zulassungskonforme Dosierung von 300 mg Sebetralstat sowie der Vergleich mit Placebo, nicht jedoch die 600 mg Sebetralstat Dosierung außerhalb der Zulassung.

Für die Teilnahme an der Studie musste eine dokumentierte genetische oder klinische Diagnose eines HAE Typ I oder Typ II vorliegen, die als subkutane oder mukosale Episoden von nicht-pruritischen Schwellungen ohne begleitende Urtikaria definiert war, sowie eine reduzierte funktionelle Aktivität des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH) unterhalb des Normalwerts<sup>2</sup>. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten mindestens zwei HAE-Attacken innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung vorweisen. Sofern eine HAE-Langzeitprophylaxe-Therapie mit einem C1-INH, Lanadelumab oder Berotralstat vor Studienbeginn bereits erfolgte, musste die Dosierung für mindestens drei Monate vor dem Screening stabil sein und diese über die gesamte Studiendauer weiterhin stabil bleiben. Weiterhin musste der Zugang zu einer konventionellen HAE-Bedarfsmedikation möglich sein.

<sup>2</sup> C1-INH < 40 % oder C1-INH zwischen 40 % bis 50 % bei einem C4-Level unter dem normalen Referenzwert

In der Studie KONFIDENT wurden insgesamt 136 Personen randomisiert, von denen waren bei 110 Personen HAE-Attacken aufgetreten, die mindestens einmal mit der Studienmedikation behandelt wurden und daher ausgewertet werden konnten (Analysepopulation in Bezug auf die in der Studie aufgetretenen und behandelten HAE-Attacken).

### Konventionelle Bedarfsmedikation

Als konventionelle Bedarfsmedikation war die Gabe von C1-INH, Icatibant und Ecallantid definiert.

Bei nicht-laryngealen Attacken, bei denen die Symptome nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation weiterhin als schwer eingeschätzt wurden, konnte eine zweite Dosis der Studienmedikation nach drei Stunden eingenommen werden. Falls die Symptome auch nach der zweiten Dosis weiterhin als schwer eingeschätzt wurden, konnte die Bedarfsmedikation nach einer weiteren Stunde eingenommen werden. Bei laryngealen HAE-Attacken konnte die Bedarfsmedikation hingegen bereits nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation gegeben werden, sofern nach einer Stunde die Symptome als schwer eingeschätzt wurden. Eine Ausnahme galt für Attacken mit schwerem Verlauf, die die Atemwege betrafen; diese Attacken konnten jederzeit mit der Bedarfsmedikation behandelt werden.

Patientinnen und Patienten, die neben der Studienmedikation eine konventionelle Bedarfsmedikation erhielten, wurden von den Auswertungen ausgeschlossen.

### Auswertungsstrategie

Die Auswertung erfolgte nicht im herkömmlichen Sinne auf Basis der randomisierten Patientinnen und Patienten, sondern auf Basis der mit der Studienmedikation behandelten HAE-Attacken. Gemäß Studienprotokoll mussten die HAE-Attacken zunächst als „geeignete Attacken“<sup>3</sup> eingestuft worden sein, um mit der Studienmedikation behandelt werden zu können. Jedoch wurden während des Studienverlaufs mit der SAP-Version 2 vom 1. Dezember 2023 weitere Kriterien für die Charakterisierung von Attacken festgelegt, die zur Aufnahme in die Auswertungen qualifizieren würden. Nur diejenigen geeigneten Attacken, die tatsächlich mit der Studienmedikation behandelt worden waren, wurden als „qualifizierende Attacken“ eingestuft. Entsprechend wurden nur „qualifizierende Attacken“ dokumentiert und für die Auswertung berücksichtigt. Demzufolge liegen keine Angaben darüber vor, wie viele randomisierte Personen während der Studie eine HAE-Attacke hatten, die zwar geeignet war, um mit der Studienmedikation behandelt zu werden, jedoch keine Studienmedikation zur Behandlung ihrer Attacke erhielten. Insofern können keine Angaben darüber gemacht werden, wie viele geeignete HAE-Attacken tatsächlich in der Studie aufgetreten sind. Ebenso liegen keine Angaben darüber vor, wie viele HAE-Attacken aufgetreten sind, bei denen nicht alle Kriterien der Definition einer „geeigneten Attacke“ erfüllt waren.

Für die Auswertung wurden insgesamt 264 qualifizierende HAE-Attacken berücksichtigt, davon wurden 87 Attacken mit der zulassungskonformen 300 mg Sebetrastat-Dosierung und 84 mit Placebo behandelt.

<sup>3</sup> Folgende Kriterien u. a. mussten für die Definition einer „geeigneten Attacke“ erfüllt sein: - keine schwere laryngeale Attacke; - der Beginn der Attacke musste identifizierbar sein; - eine Auswaschphase von mindestens 48 Stunden musste zwischen der Behandlung mit der konventionellen Bedarfsmedikation oder Studienmedikation eingehalten werden; weitere Kriterien siehe Nutzenbewertung, Kapitel 2.2.

## Studiendauer

Die Studie KONFIDENT wurde ereignisgesteuert durchgeführt. Gemäß Studienprotokoll war vorgesehen, dass jede randomisierte Person eine komplette Behandlungssequenz von drei verschiedenen Attacken absolviert und entsprechend mit 300 mg Sebetralstat, 600 mg Sebetralstat und Placebo behandelt wird. Dafür war laut Studienunterlagen zunächst geplant, dass 84 Personen jeweils alle drei Prüfpräparate erhalten, um die Studie zu beenden. Gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren wurde hingegen das Auftreten von mindestens 84 qualifizierenden Attacken pro Behandlung als Kriterium zur Beendigung der Studie herangezogen. Diese Mindestanzahl an qualifizierenden Attacken führte schließlich zur vorzeitigen Beendigung der Studie, und zwar unabhängig davon, ob die behandelten Personen die komplette Behandlungssequenz absolviert hatten oder nicht. Die Auswertung im Studienbericht wurde durchgeführt nachdem 264 qualifizierende HAE-Attacken aufgetreten waren, unabhängig von der jeweiligen Person sowie Behandlungssequenz. Zu diesem Zeitpunkt schieden insgesamt 42 von den 110 behandelten Personen (knapp 40 %) vorzeitig aus der Studie aus, die weniger als 3 qualifizierende Attacken hatten und somit die per Randomisierung zugeteilte Behandlungssequenz nicht bis zum Ende absolvieren konnten.

Wie lange die Patientinnen und Patienten in der Studie insgesamt beobachtet wurden, ist nicht bekannt.

## Relevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung

Dem Studienbericht zufolge wurden 71 Personen mit einem Anteil von 64,5 % der Analysepopulation sowohl mit der zulassungskonformen 300 mg Sebetralstat-Dosierung als auch mit Placebo behandelt. Bei diesen Personen ist von einer Verbundenheit der Daten auszugehen. Da bei den Daten aus dem Dossier die Verbundenheit der Stichprobe nicht berücksichtigt wurde, werden vorliegend die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten herangezogen, die das 2x2-Cross-over-Design und die Verbundenheit der Daten berücksichtigen. In den nachgereichten Daten liegen jedoch lediglich zu 61 Personen, die beide Prüfpräparate – 300 mg Sebetralstat und Placebo – erhielten, Auswertungen vor. Es ist unklar, weshalb diese Daten von der Angabe im Studienbericht von 71 Personen abweichen.

Bezüglich der Auswertung der erhobenen Endpunkte liegen für den Zeitraum von bis vier Stunden nach Baseline mit einem Anteil von knapp über 70 % akzeptable Rücklaufquoten vor, so dass diese Daten für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

## Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung über die gesamte Studiendauer dokumentiert. In der Studie KONFIDENT sind keine Todesfälle aufgetreten. Die Studie KONFIDENT ist aufgrund des vorliegenden Studiendesigns nicht geeignet, Endpunkte der Kategorie Mortalität zu untersuchen.

## Morbidität

### *Patient Global Impression of Change (PGI-C)*

Der PGI-C wurde zur patientenberichteten Erfassung des Ausmaßes der Veränderung der HAE-Attacke im Vergleich zum Anfang der Attacke bei Einnahme der Studienmedikation eingesetzt. Die Frage hinsichtlich der Änderung der Symptome der HAE-Attacke wurde anhand einer 7-Punkte-Skala von „viel besser“; „mäßig besser“; „ein wenig besser“; „keine Veränderung“; „ein wenig schlechter“; „mäßig schlechter“; „viel schlechter“ beantwortet.

Der Endpunkt PGI-C wurde in der Studie KONFIDENT als primärer Endpunkt präspezifiziert. Zur Auswertung wurde eine (bestätigte) Verbesserung im PGI-C als mindestens „ein wenig besser“ zu zwei aufeinanderfolgenden Erhebungszeitpunkten definiert. Vorliegend werden die Responderanalysen innerhalb von vier Stunden nach Baseline berücksichtigt.

Für den Endpunkt bestätigte Symptomverbesserung, erhoben mittels PGI-C innerhalb vier Stunden, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Sebetralstat gegenüber Placebo.

#### *Patient Global Impression of Severity (PGI-S)*

Der PGI-S wurde zur patientenberichteten Erfassung des Schweregrades der HAE-Attacke nach Einnahme der Studienmedikation eingesetzt. Die Frage hinsichtlich der gegenwärtigen Erfassung des Schweregrades der Symptome wurde anhand einer 5-Punkte Skala von „keine“; „mild“; „moderat“; „schwer“; „sehr schwer“ beantwortet.

Die Verbesserung der Schwere der Attacke wurde als die Verbesserung um mindestens eine Kategorie im Vergleich zur Baseline-Erhebung definiert. Vorliegend werden die Responderanalysen innerhalb von vier Stunden nach Baseline berücksichtigt.

Für den Endpunkt Verringerung der Attackenschwere, erhoben mittels PGI-S innerhalb vier Stunden, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Sebetralstat gegenüber Placebo.

#### *HAE-Symptome: Abdominale Schmerzen, Hautschmerzen, Hautschwellungen*

Der Endpunkt HAE-Symptome umfasst die HAE-Symptome „abdominale Schmerzen“, „Hautschmerzen“ und „Hautschwellungen“, die jeweils auf einer separaten 101-Punkt visueller Analogskala (VAS) erfasst wurden. Ein Wert von „0“ bedeutete keine Schmerzen bzw. Symptome und ein Wert von „100“ sehr schwere Schmerzen bzw. Symptome.

Als Baseline-Wert wurde der letzte nicht-fehlende Wert vor oder zum Zeitpunkt der erstmaligen Einnahme der Prüfmedikation definiert. Vorliegend werden die Responderanalysen zur Verbesserung mit der relevanten 15 %-Relevanzschwelle innerhalb von vier Stunden nach Baseline berücksichtigt.

Für den Endpunkt HAE-Symptome, abdominale Schmerzen, Hautschmerzen und Hautschwellungen, erhoben mittels visueller Analogskala innerhalb vier Stunden, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Sebetralstat gegenüber Placebo.

#### *General Anxiety – Numerical Rating Scale (GA-NRS)*

Der patientenberichtete Fragebogen GA-NRS besteht aus einer einzigen Frage zur Erfassung der gegenwärtigen Ängste der Patientinnen und Patienten, die durch eine HAE-Attacke ausgelöst werden. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Die Beantwortung der Frage hinsichtlich des Ausmaßes der Angst wurde anhand einer numerischen Ratingskala (NRS) mit den Werten „0“: „gar keine Angst“; „1 bis 3“: „milde Angst“; „4 bis 6“: „moderate Angst“ und „7 bis 10“: „extreme Angst“ beantwortet.

Die Verbesserung der Angst wurde als die Verbesserung um mindestens 2 Punkte gemäß der 15 %-Relevanzschwelle im Vergleich zur Baseline-Erhebung definiert.

Für die Auswertung wurde ein Schwellenwert zu Baseline von mindestens 2 Punkten festgelegt. Entsprechend wurden bei Personen, die einen niedrigeren Wert zu Baseline aufwiesen (gar keine Angst, milde Angst), die Ergebnisse bei diesem Endpunkt nicht berücksichtigt. Dies führt zu einer Selektion der Studienpopulation bei der Auswertung, so dass nur zu 34 Personen mit einem Anteil von 30 % der Studienpopulation (N = 110) Daten zum Endpunkt GA-NRS vorliegen. Dieses Vorgehen verstößt gegen das ITT-Prinzip. Dieser Endpunkt wird daher nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

## Lebensqualität

In der Studie KONFIDENT wurden keine Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

## Nebenwirkungen

Die Sicherheitsendpunkte in der Studie KONFIDENT wurden für jede qualifizierende Attacke vom Zeitraum ab der ersten Einnahme der Prüfmedikation bis zur letzten Studienvsiste bzw. bis zum Ende der Behandlung erhoben. Die Erhebung der Sicherheitsendpunkte fand im Rahmen der Televisite nach einer HAE-Attacke statt.

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden der letzten angewandten Studienmedikation gemäß Behandlungssequenz zugeordnet und wurden bis zu ihrer Auflösung weiterbeobachtet.

Bei 17 HAE-Attacken unter Sebetralstat-Behandlung und 17 HAE-Attacken unter Placebo trat jeweils mindestens ein UE auf. Bei insgesamt einer Person im Sebetralstat-Arm trat ein schweres UE sowie ein SUE auf. Keine Person brach die Studie aufgrund eines UE ab.

Insgesamt wurden keine Auswertungen zu den Sicherheitsendpunkten eingereicht, die sowohl die Verbundenheit der Daten adäquat berücksichtigen, als auch das 2x2-Cross-over-Design auf Personenebene einbeziehen. Zudem liegen keine Angaben über die mediane Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch die Art der Erhebung der Sicherheitsendpunkte, die an eine stattgefundene HAE-Attacke gekoppelt war. Aufgrund dessen kann eine fehlende Berichterstattung von Beobachtungszeiten bei Personen ohne qualifizierende Attacken nicht sicher ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus ist festzustellen, dass die vorzeitige Beendigung der Studie von der Zulassungsbehörde (EMA) kritisch angemerkt wurde. Dadurch wurden von den zunächst vorgesehenen 84 Personen lediglich 68 Patientinnen und Patienten mit allen zugewiesenen Prüfpräparaten behandelt. Darüber hinaus war aufgrund des Cross-over-Studiendesigns und wegen der geringen Anzahl an aufgetretenen HAE-Attacken sowie der zu kurzen Expositionsdauer gegenüber Sebetralstat eine lange Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten unter der zulassungskonformen Sebetralstat-Dosierung nicht möglich.

Insgesamt lassen sich die Sicherheitsendpunkte auf Basis der vorliegenden Unterlagen aufgrund der genannten Unsicherheiten nicht abschließend beurteilen.

## Gesamtbewertung

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Daten der zulassungsbegründenden 3x3-Cross-over randomisierten, kontrollierten Studie KONFIDENT zum Vergleich von Sebetralstat in zwei Dosierungen versus Placebo zur Akutbehandlung von HAE-Attacken. In der Studie wurden Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit bestätigter HAE-Diagnose untersucht, die zwei HAE-Attacken innerhalb von drei Monaten vor Studienbeginn aufwiesen.

Relevant für die Nutzenbewertung ist ausschließlich der Vergleich der zulassungskonformen Sebetralstat-Dosierung gegenüber Placebo im 2x2-Cross-over-Design unter Berücksichtigung der Verbundenheit der Stichprobe. Herangezogen für die Nutzenbewertung werden daher nur die nachgereichten Auswertungen der Teilpopulation mit 61 Personen (von den 110 in der Studie behandelten Personen).

In der Studie KONFIDENT traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Endpunkte Symptomverbesserung (PGI-C), Verringerung der Attackenschwere (PGI-S) und die HAE-Symptome (VAS) abdominale Schmerzen, Hautschmerzen und Hautschwellungen zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen. Für die Endpunkte Symptomverbesserung und Verringerung der Attackenschwere zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sebetralstat gegenüber Placebo. Für die genannten HAE-Symptome zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sebetralstat und Placebo.

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Die Sicherheitsendpunkte wurden in der Studie KONFIDENT auf der Ebene der mit der Studienmedikation behandelten HAE-Attacken erhoben und nicht auf Basis der randomisierten Patientinnen und Patienten. Es liegen keine Angaben über die genaue Beobachtungszeit der behandelten Personen vor. Durch diese Art der Erhebung kann eine fehlende Berichterstattung von UE zu unterschiedlichen Beobachtungszeiten nicht sicher ausgeschlossen werden. Zudem wurden die zu kurze Expositionszeit gegenüber Sebetralstat und die geringe Anzahl an behandelten Attacken, die infolge der vorzeitigen Beendigung der Studie resultierten, von der Zulassungsbehörde kritisiert. Das Vorgehen in der Studie führte dazu, dass die Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Sebetralstat nicht ausreichend lange beobachtet werden konnten. Aus diesem Grund lassen sich die Sicherheitsendpunkte auf Basis der Studie KONFIDENT nicht abschließend beurteilen.

In der Gesamtbetrachtung liegen aufgrund des Designs der Studie nur für eine Teilpopulation der eingeschlossenen Personen in der Endpunktkategorie Morbidität relevante Ergebnisse zum Zusatznutzen von Sebetralstat vor. Hier zeigt sich für die Endpunkte Symptomverbesserung (PGI-C) und Verringerung der Attackenschwere (PGI-S) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Sebetralstat gegenüber Placebo. Da jedoch in den anderen Endpunktkategorien Mortalität, Lebensqualität und Nebenwirkungen entweder keine Endpunkte erhoben wurden, oder aufgrund der Art der Erhebung und Auswertung keine abschließende Bewertung möglich ist, sind die vorgelegten Daten insgesamt nicht geeignet, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Für Sebetralstat zur symptomatischen Behandlung von akuten HAE-Attacken wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

### Aussagekraft der Nachweise

Aufgrund des Cross-over-Designs der Studie KONFIDENT sowie methodischer Limitationen bei der Durchführung und Auswertung der Studie ergeben sich wesentliche Unsicherheiten, die die Aussagekraft der Nachweise insgesamt einschränken.

In der Studie wurden ausschließlich die mit der Studienmedikation behandelten „qualifizierenden“ Attacken dokumentiert und ausgewertet, nicht jedoch die Gesamtzahl an aufgetretenen HAE-Attacken. Es können daher keine Aussagen darüber gemacht werden, wie viele Attacken von den insgesamt aufgetretenen Attacken tatsächlich behandelt wurden. Ein weiterer Kritikpunkt ist die fehlende Angabe über die genaue Beobachtungszeit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Darüber hinaus ist der vorzeitige Abbruch der Studie durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht nachvollziehbar, der dazu führte, dass ein relevanter Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten die vollständige Behandlungssequenz mit den vorgesehenen drei Prüfpräparaten nicht bis zum Ende absolvieren konnte.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist ebenfalls eingeschränkt. Zwar konnten die Patientinnen und Patienten eine konventionelle Therapie mit C1 INH, Icatibant und Ecallantid zur Behandlung der HAE-Attacken erhalten, jedoch nur unter vorab definierten Bedingungen. Die Einnahme einer konventionellen Therapie führte zudem automatisch zu einem Ausschluss der Personen von den Auswertungen. Dies entspricht nicht dem derzeit anerkannten Versorgungsstandard in der Therapie zur Akutbehandlung von HAE-Attacken.

Unter Berücksichtigung der festgestellten Limitationen und angesichts des hohen Verzerrungspotentials der Studie wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Ekterly mit dem Wirkstoff Sebetralstat. Ekterly wurde als Orphan Drug zur symptomatischen Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen.

Für die Nutzenbewertung werden die Daten der zulassungsbegründenden Studie KONFIDENT für den Vergleich der zulassungskonformen Dosierung von Sebetralstat gegenüber Placebo zur Behandlung von akuten HAE-Attacken bei Personen ab 12 Jahren im 2x2-Cross-Design herangezogen.

Die Auswertung der Ergebnisse bezieht sich auf die behandelten Attacken mit Sebetralstat bzw. Placebo innerhalb von 4 Stunden.

In der Studie traten keine Todesfälle auf. In der Endpunktkategorie Morbidität liegt jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sebetralstat gegenüber Placebo für die Endpunkte Symptomverbesserung, erhoben mittels PGI-C, und Verringerung der Attackenschwere, erhoben mittels PGI-S, vor. Für die Symptome abdominale Schmerzen, Hautschmerzen und Hautschwellungen, erhoben mittels VAS, zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Die Nebenwirkungen lassen sich aufgrund methodischer Mängel nicht abschließend beurteilen. In der Gesamtschau sind die vorgelegten Daten insgesamt nicht geeignet, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Hinsichtlich der Aussagesicherheit wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials und weiterer Limitationen von einem „Anhaltspunkt“ ausgegangen.

Zusammenfassend liegt für Sebetralstat zur akuten Behandlung von HAE-Attacken ab 12 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt. Die Angaben sind größtenteils rechnerisch nachvollziehbar. Die Untergrenze liegt insgesamt in einer plausiblen Größenordnung. Die Obergrenze hingegen ist tendenziell unterschätzt. Bezüglich der Obergrenze ist das Selektionskonzept für die Ermittlung der Patientenzahl im Rahmen der Routinedatenanalyse nicht nachvollziehbar. Laut Fachinformation von Sebetralstat erfolgt die Anwendung unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten eine Routineprophylaxebehandlung bekommen oder nicht. Durch die Selektion von verordneten Wirkstoffen anhand einer festgelegten Grenze einer Akut- oder Prophylaxebehandlung können Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, deren dokumentierte Verordnungen einer Prophylaxebehandlung zugewiesen wurden, obwohl sie darüber hinaus denselben Wirkstoff auch für eine Akutbehandlung erhielten. Dies führt zu einer tendenziellen Unterschätzung der Obergrenze.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ekterly (Wirkstoff: Sebetralstat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Februar 2026):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ekterly-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ekterly-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sebetralstat soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hereditärem Angioödem erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß Fachinformation ist bei Patientinnen und Patienten mit normalem C1-INH (nC1-INH) ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen, wenn kein klinisches Ansprechen beobachtet wird.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2026).

Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Die Jahrestherapiekosten sind in Abhängigkeit der Attackenhäufigkeit patientenindividuell unterschiedlich. Gemäß den Angaben im EPAR erleiden die Patientinnen und Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE) im Durchschnitt alle 3 Wochen oder häufiger bis zu jede Woche HAE-Attacken<sup>4</sup>. Für die Berechnung der Kosten hinsichtlich der Attackenhäufigkeit wird zum Zwecke der Vergleichbarkeit eine exemplarische Spanne gebildet. Für die Behandlungsdauer innerhalb eines Jahres wird die Behandlung von nur einer Attacke alle

<sup>4</sup> European Medicines Agency (EMA). Ekterly (sebetralstat): European public assessment report EMEA/H/C/006211/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 04.02.2026. [Zugriff: 04.02.2026]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ekterly-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ekterly-epar-public-assessment-report_en.pdf)

drei Wochen in der Untergrenze und eine Attacke jede Woche in der Obergrenze berücksichtigt.

Gemäß Fachinformation wird bei Anzeichen einer bevorstehenden Attacke eine 300 mg Tablette Sebetrastat verabreicht und bei nicht ausreichendem Ansprechen oder sich verschlimmernden oder zurückkehrenden Symptomen kann 3 Stunden nach der ersten Dosis eine zweite Dosis von 300 mg eingenommen werden. Hinsichtlich des Verbrauchs wird daher die Gabe von 1 bzw. 2 Dosen pro Attacke berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie		Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sebetrastat		1 – 2 x pro HAE-Attacke	17,4 – 52,1	1	17,4 – 52,1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sebetrastat	300 mg	300 mg – 600 mg	1 x 300 mg – 2 x 300 mg	17,4 – 52,1	17,4 x 300 mg – 104,2 x 300 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sebetralstat	6 FTA	17 707,74 €	1,77 €	1 008,00 €	16 697,97 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2026

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde

ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einer akuten Attacke des hereditären Angioödems

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Sebetralstat (Ekterly); Ekterly 300 mg Filmtabletten; Stand: September 2025

#### **2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V**

Bei dem Arzneimittel Ekterly handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossier in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers  $\geq 5\%$  (7,39 %).

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 14. Oktober 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sebetralstat beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. Januar 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Februar 2026 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung) wurde am 13. März 2026 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. März 2026 beraten und die Beschlussvorlage abschließend beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. April 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2026	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	17. Februar 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Februar 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. März 2026 17. März 2026	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. April 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. April 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

### **Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Sebetralstat (Hereditäres Angioödem, Akutbehandlung,  $\geq 12$  Jahre)

Vom 2. April 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. April 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 24. März 2026 (BAnz AT 16.04.2026 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden in alphabetischer Reihenfolge Angaben zu dem Wirkstoff Sebetralstat wie folgt eingefügt:**

## **Sebetralstat**

Beschluss vom: 2. April 2026

In Kraft getreten am: 2. April 2026

BAnz AT 30.04.2026 B3

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. September 2025):**

Ekterly wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. April 2026):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

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

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einer akuten Attacke des hereditären Angioödems

#### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Sebetralstat:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>5</sup>

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einer akuten Attacke des hereditären Angioödems

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt Symptomverbesserung (PGI-C) und Verringerung der Attackenschwere (PGI-S) innerhalb von 4 Stunden.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

**Studie KONFIDENT:** RCT im 3x3-Cross-over-Design (Behandlung von 3 HAE-Attacken mit jeweils 3 verschiedenen Prüfmedikationen über 3 Beobachtungsperioden pro Person). Nur die HAE-Attacken von Personen, die sowohl mit der zulassungskonformen Dosierung von 300 mg Sebetrastat als auch mit Placebo behandelt wurden, sind relevant für die Nutzenbewertung (2x2-Cross-over-Design mit gepaarten Stichproben). Die Auswertungen beziehen sich auf die behandelten HAE-Attacken. Dargestellt wird der Vergleich von Sebetrastat versus Placebo über 2 Beobachtungsperioden für den Erhebungszeitpunkt innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme der Prüfmedikation.

### Mortalität

Endpunkt	Sebetrastat N <sup>1</sup> = 87		Placebo N <sup>1</sup> = 84		Sebetrastat vs. Placebo
	N <sup>2</sup>	Personen mit Ereignis n (%)	N <sup>2</sup>	Personen mit Ereignis n (%)	Effektschätzer
Todesfälle	86	0	83	0	–

<sup>5</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. Januar 2026) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 13. März 2026, sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

Endpunkt	Sebetralstat N <sup>1</sup> = 87		Placebo N <sup>1</sup> = 84		Sebetralstat vs. Placebo
<b>PGI-C: Anzahl der qualifizierenden HAE-Attacken<sup>3</sup> mit bestätigter Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ zu 2 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten</b>					
	N <sup>4</sup>	n <sup>5</sup> (%)	N <sup>4</sup>	n <sup>5</sup> (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
	61	44 (72,1)	61	28 (45,9)	1,57 [1,15; 2,16] 0,0047
<b>PGI-S: Verringerung der Attackenschwere der qualifizierenden HAE-Attacken<sup>3</sup> von mindestens einem Punkt oder mehr</b>					
	N <sup>4</sup>	n <sup>5</sup> (%)	N <sup>4</sup>	n <sup>5</sup> (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
	62	24 (38,7)	62	14 (22,6)	1,71 [1,02; 2,89] 0,0412
<b>HAE-Symptome mittels visueller Analogskala</b>					
<b>Verbesserung der abdominalen Schmerzen VAS um ≥ 15 %</b>					
	N <sup>4</sup>	n <sup>5</sup> (%)	N <sup>4</sup>	n <sup>5</sup> (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
	61	15 (24,6)	61	10 (16,4)	1,5 [0,78; 2,90] 0,225
<b>Verbesserung der Hautschmerzen VAS um ≥ 15 %</b>					
	N <sup>4</sup>	n <sup>5</sup> (%)	N <sup>4</sup>	n <sup>5</sup> (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
	61	15 (24,6)	61	8 (13,1)	1,88 [0,94; 3,75] 0,07
<b>Verbesserung der Hautschwellungen VAS um ≥ 15 %</b>					
	N <sup>4</sup>	n <sup>5</sup> (%)	N <sup>4</sup>	n <sup>5</sup> (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
	61	16 (26,2)	61	16 (26,2)	1,00 [0,59; 1,68] 1,0

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine Daten vor.

## Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Sebetralstat N <sup>1</sup> = 87		Placebo N <sup>1</sup> = 84		Sebetralstat vs. Placebo Effektschätzer
	N <sup>2</sup>	n (%)	N <sup>2</sup>	n (%)	
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b> (ergänzend dargestellt)	86	17 (19,8)	83	17 (20,5)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>	86	1 (5,8)	83	0	k. A.
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse</b> (ergänzend dargestellt)	86	1 (5,8)	83	0	k. A.
<b>Abbruch der Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>	86	0	83	0	k. A.
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA</b> (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine schweren UE $\geq 5\%$					
<b>SUE nach MedDRA</b> (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine SUE $\geq 5\%$					
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b> (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Es wurden keine UE von besonderem Interesse erhoben.					
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte umfasst alle 110 randomisierten Personen, die eine Intervention als Prüfmedikation für mindestens eine „qualifizierende“ HAE-Attacke erhalten haben. Als Analyseeinheit werden die mit 300 mg Sebetralstat bzw. Placebo behandelten Attacken erhoben; es wurden jeweils 87 HAE-Attacken mit Sebetralstat bzw. 84 HAE-Attacken mit Placebo behandelt.</li> <li>2. Die Sicherheitspopulation bezieht sich auf die HAE-Attackenebene und beschreibt jeweils die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse in einer nachbeobachteten HAE-Attacke für eine Nachbeobachtungszeit von 48 Stunden.</li> <li>3. HAE-Attacken mit Ereignis innerhalb von 4 Stunden. In die Studie KONFIDENT gingen „geeignete“ HAE-Attacken ein. Für die Auswertung waren „qualifizierende HAE-Attacken“ relevant.</li> <li>4. Analysepopulation unter Berücksichtigung des 2x2-Cross-over-Designs mit gepaarten Stichproben. Dies entspricht den Personen, die sowohl eine Behandlungsphase mit der zulassungskonformen Dosierung von 300 mg Sebetralstat als auch mit Placebo absolviert haben.</li> <li>5. HAE-Attacken mit Ereignis innerhalb von 4 Stunden.</li> </ol>					
Verwendete Abkürzungen: GA-NRS: General Anxiety Numerical Rating Scale; HAE: Hereditäres Angioödem; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der aufgetretenen HAE-Attacken, sofern nicht anders angegeben; n: Anzahl der HAE-Attacken mit (mindestens einem) Ereignis, sofern nicht anders angegeben; n. b.: nicht bewertbar; PGI-C: Patient Global Impression of Change; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala					

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einer akuten Attacke des hereditären Angioödems

circa 1 000 bis 1 100 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ekterly (Wirkstoff: Sebetralstat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Februar 2026):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ekterly-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ekterly-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sebetralstat soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hereditärem Angioödem erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß Fachinformation ist bei Patientinnen und Patienten mit normalem C1-INH (nC1-INH) ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen, wenn kein klinisches Ansprechen beobachtet wird.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einer akuten Attacke des hereditären Angioödems

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sebetralstat <sup>6</sup>	48 424,11 € – 289 988,08 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2026)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

<sup>6</sup> Die Jahrestherapiekosten sind in Abhängigkeit der Attackenhäufigkeit **patientenindividuell unterschiedlich**. Zum Zwecke der Vergleichbarkeit werden die Kosten für eine exemplarische Spanne von 1 Attacke alle 3 Wochen in der Untergrenze bis 1 Attacke jede Woche in der Obergrenze angegeben.

## **5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

### Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einer akuten Attacke des hereditären Angioödems

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## **6. Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V**

Bei dem Arzneimittel Ekterly handelt es sich um ein ab dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt  $\geq 5$  Prozent.

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

## **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2026 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 30.04.2026 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Sebetralstat zur symptomatischen Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahre ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Oktober 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Sebetralstat eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. Januar 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 13. März 2026 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sebetralstat (Hereditäres Angioödem, Akutbehandlung,  $\geq 12$  Jahre) - Gemeinsamer Bundes



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sebetralstat (Hereditäres Angioödem, Akutbehandlung, $\geq 12$ Jahre)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sebetralstat
- **Handelsname:** Ekterly
- **Therapeutisches Gebiet:** Angioödem, hereditäres (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-10-15-D-1248

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.10.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.01.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.02.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

### Modul 1

(PDF 594,68 kB)

### Modul 2

(PDF 494,85 kB)

### Modul 3

(PDF 999,57 kB)

### Modul 4

(PDF 3,40 MB)

### Anhang zu Modul 4

(PDF 13,27 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1272/>

15.01.2026 - Seite 1 von 4

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.01.2026 veröffentlicht:

#### Nutzenbewertung G-BA

(PDF 854,58 kB)

#### Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 250,54 kB)

#### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 249,71 kB)

### Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.02.2026
  - Mündliche Anhörung: 23.02.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.02.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(WORD 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.02.2026** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sebetralstat - 2025-10-15-D-1248*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 23.02.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.02.2026 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang April 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sebetralstat (Hereditäres Angioödem, Akutbehandlung,  $\geq 12$  Jahre) - Gemeinsamer Bundes  
**Zugehörige Verfahren**

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. Februar 2026 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Sebetralstat**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH	05.02.2026
Prof. Dr. Greve, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm	28.01.2026
Otsuka Pharma GmbH	02.02.2026
CSL Behring GmbH	05.02.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.02.2026
Prof. Dr. Margel, Professor of Dermatology and Allergy, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung	05.02.2026

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH						
Hr. Dr. Kölling	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Schenk	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Jansen	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Niemeyer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. Greve, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm						
Hr. Prof. Dr. Greve	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Otsuka Pharma GmbH						
Fr. Dr. Brecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Zingsheim	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
CSL Behring GmbH						
Hr. Dr Fulda	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Jülich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Tobias Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Margel, Professor of Dermatology and Allergy, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung						
Hr. Prof. Dr. Magerl	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Datum	05. Februar 2026
Stellungnahme zu	Sebetralstat (Ekterly®) im Anwendungsgebiet <i>„Symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren“</i>  Vorgangsnummer: 2025-10-15-D-1248  G-BA Nutzenbewertung für Orphan Drugs – Sebetralstat Version 1.0  IQWiG-Bericht Nr. 2171 Projekt: G25-30, Version 1.0 vom 13.01.2026
Stellungnahme von	<i>KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Am 15. Oktober 2025 wurde das Verfahren zur frühen Nutzenbewertung zu Sebetralstat (Ekterly®) im Anwendungsgebiet „<i>Symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren</i>“ gemäß § 35a SGB V gestartet.</p> <p>HAE ist eine genetisch bedingte, seltene, vererbte Form des Bradykinin-vermittelten Angioödems, welches in den meisten Fällen aus einem Mangel oder Defekt des C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)-Proteins resultiert [1, 2]. Dieser C1-INH-Mangel oder -Defekt führt zu der Dysregulation verschiedener Plasmaproteine des Kontaktsystems und daraus resultierend zu einer Veränderung der Gefäßpermeabilität. Aufgrund der dysregulierten und veränderten Gefäßpermeabilität im Rahmen einer HAE-Attacke strömt Plasma in das umliegende Gewebe und es kommt zu ausgedehnten Ödemen im Körper der Betroffenen [2, 3].</p> <p>Sowohl die Lokalisation als auch die Ausprägung und Geschwindigkeit der Angioödem-Bildung ist beim einzelnen Patienten von Attacke zu Attacke unterschiedlich. Dies stellt die Betroffenen vor große Herausforderungen im Management und in der Kontrolle ihrer Erkrankung. Die Angioödeme verursachen schmerzhaftes Anschwellen des Gewebes, wodurch das tägliche Leben der Betroffenen und</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ihre Lebensqualität stark eingeschränkt wird [4, 5]. So können Schwellungen an den Extremitäten nicht nur Schmerzen hervorrufen, sondern auch zu Bewegungseinschränkungen führen, wodurch Betroffene ihrem Alltag nicht mehr wie gewohnt nachgehen können [6, 7]. Schwellungen im Gesicht können stark entstellen und dazu führen, dass Patienten den Kontakt mit anderen Menschen meiden und ihr Sozialleben stark einschränken [8]. Tritt eine HAE-Attacke im abdominalen Bereich auf, durchleben Patienten oft Schmerzen, die mit einer Appendizitis oder einem akuten Abdomen vergleichbar sind [9]. Außerdem kann es durch die große Menge an austretender Flüssigkeit zu einem lebensgefährlichen hypovolämischen Schock kommen [9]. Tritt die HAE-Attacke im laryngealen Raum auf, betrifft sie also den Kehlkopf, kann die Schwellung die Atemwege so stark einengen, dass Erstickengefahr besteht [7, 10, 11]. Zwar treten laryngeale Attacken selten auf, jedoch erleben mindestens 50 % der HAE-Patienten im Laufe ihres Lebens eine laryngeale Attacke [12, 13].</p> <p>Das übergreifende Ziel der Behandlung des hereditäre Angioödems ist es, die vollständige Krankheitskontrolle zu erreichen und somit das alltägliche Leben der Patienten wieder zu normalisieren [1, 13]. Aktuelle Leitlinien empfehlen jede HAE-Attacke, unabhängig vom Schweregrad, schnellstmöglich zu behandeln und um dies zu ermöglichen immer mindestens 2 Dosen einer Akuttherapie bei sich zu tragen [1]. HAE-Leitlinien zudem merken an, dass das Ziel, frei von Attacken zu sein, möglicherweise durch ein patientenindividuelles Krankheits-Management und den Einsatz von Langzeitprophylaxen (LTP) erreicht werden könnte [1]. Mit den derzeit zur Verfügung stehenden</p>	

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medikamenten für die LTP kann eine vollständige Freiheit von Attacken jedoch noch nicht bei allen Patienten erreicht werden und HAE-Patienten bleiben von Akutbehandlungen abhängig [13].</p> <p>Besonders die Unvorhersehbarkeit von Attacken als auch das potenzielle Auftreten einer laryngealen Attacke, welche lebensbedrohlich sein kann, führen bei vielen Patienten zu Angst und Depressionen [2, 14]. Hinzu kommt, dass die vor Zulassung von Sebetralstat verfügbaren Therapieoptionen akuter HAE-Attacken alle parenteral verabreicht werden mussten. Dies kann dazu führen, dass aufgrund der komplizierten Verabreichungsform sowie der möglichen Angst vor Verabreichung und den Nebenwirkungen, die mit der Verabreichung einhergeht, Attacken gar nicht oder erst spät behandelt werden [15].</p> <p>Vor der Zulassung von Sebetralstat gab es nur zwei Arten von Akuttherapien: Neben den C1-INH (Cinryze®, Berinert®, Ruconest®) war auch der B2-Rezeptor-Antagonist Icatibant (Firazyr®) zur Akutbehandlung von HAE-Attacken in Deutschland zugelassen. Alle zu dem Zeitpunkt verfügbaren Therapien wurden durch subkutane oder intravenöse Injektion verabreicht [16-19]. Neben der für den Patienten unangenehmen Verabreichungsart, kann es bei diesen Therapien zu Nebenwirkungen wie Übelkeit, Kopfschmerzen und insbesondere zu starken Reaktionen an der Einstichstelle kommen.</p> <p>Das größte Problem bei der parenteralen Applikation der Akuttherapien ist die Behandlung einer Attacke selbst: Die Nebenwirkungen, die Angst davor die Akuttherapie zu verabreichen und das damit einhergehende Herausögern der Behandlung [20]. Hinzu kommt, dass viele Patienten</p>	

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aufgrund der Handhabung ihre Akuttherapie nicht immer bei sich tragen oder eine Attacke bevorzugt zu Hause behandeln [1, 15]. Dadurch werden jedoch viele Attacken nicht leitlinienkonform, also schnellstmöglich, oder sogar gar nicht behandelt. Wird eine Attacke nicht schnellstmöglich behandelt, kann dadurch die Dauer und Schwere der Attacke steigen [15]. Deshalb ist es essenziell, dass alle Patienten Zugriff auf wirksame und leicht zu verabreichende Akuttherapien haben.</p> <p>Sebetralstat ist ein innovativer, potenter und selektiver Proteinkinase A (PKa)-Inhibitor und die erste verfügbare oral verabreichte Akuttherapie für HAE-Attacken. Die Verfügbarkeit von oral zu verabreichenden Behandlungsmöglichkeiten für die Akuttherapie von Attacken hat das Potential, die Behandlungssituation und Lebensqualität der Patienten grundsätzlich zu verändern und zu verbessern, indem sie die Hindernisse für eine schnelle Behandlung überwindet und die Verabreichung grundlegend vereinfacht. Dies ermöglicht zum ersten Mal eine leitlinienkonforme Therapie. Attacken verlaufen milder und kürzer, je eher diese behandelt wurden; dies konnte in der klinischen Studie mit Sebetralstat belegt werden [21]. Die offene Verlängerungsstudie von Sebetralstat, in der ein großer Teil der Patienten schon mit der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sebetralstat vertraut war, konnte eine schnelle Behandlung der Attacken bestätigen. Hier nahmen die Patienten nach Erkennen einer Attacke Sebetralstat im Durchschnitt innerhalb von 9 min ein [22]. Dies steht im deutlichen Kontrast zu einer Verzögerung von 3,8h wie sie durchschnittlich mit parenteralen Akuttherapien einhergeht [23]. Darüber hinaus konnte Sebetralstat in klinischen Studien auch einen klaren Vorteil sowohl beim Beginn der</p>	

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Symptomverbesserung als auch bei der Reduktion des Schweregrads und der Dauer zur vollständigen Auflösung der Attacke gegenüber Placebo zeigen [24]. Erste alltägliche Erfahrungen, welche bereits anhand des <i>Compassionate Use</i> Programms und seit der Markteinführung in Deutschland gewonnen werden konnten, haben gezeigt, dass Sebetralstat nicht nur wirksam und sicher ist, sondern durch die einfache orale Einnahme von den Patienten in jeder Alltagssituation verwendet werden kann. Dadurch können Patienten die Attacke früh im Verlauf behandeln und deutlich die Morbidität senken. So ermöglicht Sebetralstat die schnellstmögliche, leitlinienkonforme Behandlung einer HAE-Attacke und hilft den Patienten dabei, schnell und unkompliziert ihre Lebensqualität zurückzugewinnen und ihrem Alltag wie gewohnt nachzugehen.</p> <p>Die Auswertung der pivotalen Studie KONFIDENT zeigt mit einer ersten Verbesserung der Symptome innerhalb einer medianen Zeit von 1,7 h ein schnelles Ansprechen und eine schnelle Linderung nach Verwendung von Sebetralstat im Vergleich zu 7 h nach Verwendung von Placebo. Diese Ergebnisse werden durch die statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Attacken-Schwere sowie der vollständigen Auflösung der Attacke bei 34 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken innerhalb von 12 h bestärkt. Der primäre Endpunkt der Studie wurde bei 94 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken mit einer Dosis der Studienmedikation erreicht. Dies unterstreicht die gute Wirksamkeit von Sebetralstat. Darüber hinaus ist die Studie KONFIDENT die erste Studie für eine HAE-Akuttherapie, in der die psychischen Auswirkungen der Erkrankung besonders in Form von Angst anhand des</p>	

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GA-NRS erhoben wurden. Es konnte eine Korrelation des Wirkeintritts von Sebetralstat mit der Reduzierung des GA-NRS, also einer Verbesserung des Angstgefühls, gezeigt werden [25]. In der Kategorie Sicherheit zeigen sich im Vergleich zu Placebo keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Gesamtrate der UE, der schweren UE sowie der schwerwiegenden UE auch nicht bei Betrachtung der <i>on-treatment</i> Ereignisse, welche den Zeitraum von 48 h nach Einnahme der Studienmedikation betrachten. Es traten insgesamt sehr wenig UE und keine SUE oder schwere UE auf. Sebetralstat zeigt ein Nebenwirkungsprofil vergleichbar mit Placebo, ist daher sehr gut verträglich, so dass auch mögliche Nebenwirkungen keine Hürde für die Einnahme als Akuttherapie darstellen, wie es bei den Nebenwirkungen der parenteralen Akuttherapien der Fall sein kann. Dies wird durch die verbreiterte Datenbasis der Open-Label-Extension Studie KONFIDENT-S bestätigt.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung übt der G-BA Kritik am Design sowie den spezifischen Aspekten der Auswertung der Studie KONFIDENT. Aus Sicht von KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH (im Folgenden KalVista) ist die zulassungsbegründende Cross-Over-Studie KONFIDENT sowie die für deren Auswertung gewählte Methodik jedoch aussagekräftig und valide, um in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden und einen Zusatznutzen sowie einen eindeutigen Wirksamkeitsnachweis zu ermöglichen. KalVista hält die gewählte Methodik im vorliegenden Anwendungsgebiet vor dem Hintergrund der Untersuchung einer Akuttherapie für die Behandlung von Attacken für adäquat und valide. Darüber hinaus bestätigen auch neu berechnete Sensitivitätsanalysen</p>	

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>binärer Endpunkte, welche die Verbundenheit der Daten berücksichtigen, die für den primären Endpunkt beschriebenen statistisch signifikanten Vorteile und bestätigen somit die Aussagen der Primäranalyse. Dies wird in den folgenden Teilen dieses Dokuments in der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten genauer erörtert.</p> <p>Zusammenfassend deckt Sebetralstat den bis zur Zulassung von Sebetralstat ungedeckten medizinischen Bedarf nach einer schnell wirksamen, effektiven und gut verträglichen oralen Akuttherapie für HAE-Attacken. Sebetralstat kann somit die leitlinienkonforme schnellstmögliche Behandlung aller Attacken ermöglichen.</p> <p><b>Stellungnahme</b></p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme nimmt KalVista insbesondere zu folgenden Aspekten der Nutzenbewertung von Sebetralstat (Ekterly®) in der Indikation akute HAE-Attacken Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Statistische Auswertung der pivotalen Studie KONFIDENT im Nutzendossier</li><li>• Studienmethodik der pivotalen Studie KONFIDENT</li><li>• Anzahl der in der Studie behandelten Patienten und Attacken</li><li>• Definition der qualifizierenden und geeigneten Attacken sowie den SAP-Anpassungen</li><li>• Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) in der Studie KONFIDENT</li><li>• Baselinecharakteristika in der Studie KONFIDENT</li><li>• Größere Gewichtung früherer Zeitpunkte in der Auswertung</li></ul>	

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Verzerrungspotential der Studie KONFIDENT</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Kommentar zur statistischen Auswertung der pivotalen Studie KONFIDENT im Nutzendossier</b></p> <p><b>Position des G-BA in der Nutzenbewertung</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Der G-BA merkt an, dass es sich bei der für das Nutzendossier von KalVista durchgeführten statistischen Auswertung um eine rein Attacken-bezogene Auswertung ohne Einbeziehen der Patienten handelt. Aufgrund dieser fehlenden Berücksichtigung der Verbundenheit sei die Auswertung der Ergebnisse der Studie KONFIDENT nicht adäquat.</li> <li>2) Darüber hinaus gibt der G-BA an, dass die Annahme von KalVista, „dass jede Attacke unabhängig voneinander auftritt ohne individuenspezifische Triggerfaktoren wie z. B. Lebensphasen, dauerhafte Prophylaxe o. ä. (...) auf Basis der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen werden“ kann.</li> </ol> <p><b>Position von KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH</b></p> <p>Zu 1)</p>	<p>Inwiefern die gesehenen Ergebnisse des 2x2-Cross-over-Designs auf die Studienpopulation sowie Personen mit HAE-Attacken übertragbar sind, kann aufgrund der benannten Limitationen nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p>Die Auswertung auf 2x2- bzw. auf Personenebene berücksichtigt das Cross-over-Design und die Verbundenheit der Daten adäquat. Weiterhin liegen exakte p-Werte mittels McNemar-Tests zu den Auswertungen im Cross-over-Design vor. Diese wurden unter der Annahme berechnet, dass keine Periodeneffekte in der Studie vorliegen.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Informationen wird die Auswertung auf 2x2- bzw. Personenebene in der Gesamtschau als inhaltlich und statistisch valider als die Auswertung auf HAE-Attackenebene bewertet, auch wenn umfangreiche Unklarheiten verbleiben. Inwiefern die gesehenen Ergebnisse des 2x2-Cross-over-Designs auf die Studienpopulation sowie Personen mit HAE-Attacken übertragbar sind, kann aufgrund der benannten Limitationen nicht abschließend beurteilt werden.</p> <p>Die Auswertung auf 2x2- bzw. auf Personenebene berücksichtigt das Cross-over-Design und die Verbundenheit der Daten adäquat. Weiterhin liegen exakte p-Werte mittels McNemar-Tests zu den</p>

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>HAE ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die sich nicht durch eine dauerhaft und ständig anhaltende physische Symptomatik auszeichnet. Ferner treten die körperlichen Symptome in Form von individuellen Attacken auf, die in unterschiedlichen Abständen, Lokalisationen und Schweregraden auftreten können und mit Abklingen der Attacke wieder aufhören [4, 5].</p> <p>Sebetralstat ist eine Akuttherapie und wird, im Gegensatz zu Langzeitprophylaxen, nur bei dem Auftreten einer akuten HAE-Attacke verwendet. Bei der Akuttherapie geht es um das Stoppen und Auflösen jeder einzelnen Attacke. Im Gegensatz dazu steht die Langzeitprophylaxe mit dem Ziel, die Attackenfrequenz des einzelnen Patienten zu minimieren; bei der LTP ist eine longitudinale und patientenbasierte Auswertung sachgerecht.</p> <p>Aus diesem Grund wurde für die Studie KONFIDENT ein Cross-Over-Design gewählt und die Auswertung der Endpunkte auf die mit der jeweiligen Studienmedikation behandelten Attacken und nicht auf den Verlauf bei einzelnen Patienten-bezogen durchgeführt.</p> <p>Bei einer Akuttherapie ist die Betrachtung der einzelnen Attacken relevant. Durch die 48 h Auswaschphase, die zwischen zwei qualifizierenden Attacken liegen musste, wird gewährleistet, dass</p>	<p>Auswertungen im Cross-over-Design vor. Diese wurden unter der Annahme berechnet, dass keine Periodeneffekte in der Studie vorliegen.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Informationen wird die Auswertung auf 2x2- bzw. Personenebene in der Gesamtschau als inhaltlich und statistisch valider als die Auswertung auf HAE-Attackenebene bewertet, auch wenn umfangreiche Unklarheiten verbleiben.</p> <p><u>Studie KONFIDENT</u></p> <p>Die Studie KONFIDENT wurde als multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einem dreifachen Cross-over-Design im Zeitraum Februar 2022 bis Dezember 2023 durchgeführt. Verglichen wurde die Gabe von 300 mg und 600 mg Sebetralstat gegenüber Placebo bei der Behandlung von akuten HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.</p> <p>Die eingeschlossenen Personen wurden sechs verschiedenen Behandlungssequenzen im Verhältnis 1:1:1:1:1:1 randomisiert zugeteilt. Die Abfolge der festgelegten Studienmedikation 300 mg Sebetralstat, 600 mg Sebetralstat und Placebo, jeweils zur Behandlung der ersten, zweiten und dritten HAE-Attacke, unterschied sich je nach Behandlungssequenz. Relevant für die</p>

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Sebetralstat aus dem Körper ausgeschieden wurde und es zu keinen Carry-Over-Effekten kommen konnte. Sebetralstat besitzt eine Halbwertszeit von 3,7h (s. Fachinfo). Daher kann davon ausgegangen werden, dass es nach 18,5 Std. vollständig aus dem Körper ausgeschieden wurde. Die mediane Zeit zwischen den behandelten Attacken ist in Tabelle 1 dargestellt. Hier wird deutlich, dass die Zeit zwischen zwei behandelten Attacken im Median bei mindestens 22 Tagen lag. Daher wird von keiner Verbundenheit oder Carry-Over-Effekt zwischen den Attacken ausgegangen, da die für die Studie qualifizierenden Attacken innerhalb eines Patienten zeitlich und von ihrer Lokalisation unabhängig voneinander und von der Behandlung auftreten.</p> <p>Tabelle 1: Zeitraum zwischen den mit der Studienmedikation behandelten Attacken</p> <table border="1" data-bbox="291 1061 1176 1316"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Zeit zwischen 1. und 2. Attacke</th> <th colspan="2">Zeit zwischen 2. und 3. Attacke</th> </tr> <tr> <th>300 mg Sebetralstat</th> <th>Placebo</th> <th>300 mg Sebetralstat</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Dauer (h)</b></td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td><b>n</b></td> <td>23</td> <td>30</td> <td>22</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td><b>Median</b></td> <td>648,00</td> <td>829,02</td> <td>557,74</td> <td>545,56</td> </tr> </tbody> </table>		Zeit zwischen 1. und 2. Attacke		Zeit zwischen 2. und 3. Attacke		300 mg Sebetralstat	Placebo	300 mg Sebetralstat	Placebo	<b>Dauer (h)</b>					<b>n</b>	23	30	22	28	<b>Median</b>	648,00	829,02	557,74	545,56	<p>Nutzenbewertung ist ausschließlich die zulassungskonforme Dosierung von 300 mg Sebetralstat sowie der Vergleich mit Placebo, nicht jedoch die 600 mg Sebetralstat Dosierung außerhalb der Zulassung.</p> <p>Für die Teilnahme an der Studie musste eine dokumentierte genetische oder klinische Diagnose eines HAE Typ I oder Typ II vorliegen, die als subkutane oder mukosale Episoden von nicht-pruritischen Schwellungen ohne begleitende Urtikaria definiert war, sowie eine reduzierte funktionelle Aktivität des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH) unterhalb des Normalwerts<sup>7</sup>. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten mindestens zwei HAE-Attacken innerhalb von drei Monaten vor Randomisierung vorweisen. Sofern eine HAE-Langzeitprophylaxe-Therapie mit einem C1-INH, Lanadelumab oder Berotralstat vor Studienbeginn bereits erfolgte, musste die Dosierung für mindestens drei Monate vor dem Screening stabil sein und diese über die gesamte Studiendauer weiterhin stabil bleiben. Weiterhin musste der Zugang zu einer konventionellen HAE-Bedarfsmedikation möglich sein.</p>
	Zeit zwischen 1. und 2. Attacke		Zeit zwischen 2. und 3. Attacke																							
	300 mg Sebetralstat	Placebo	300 mg Sebetralstat	Placebo																						
<b>Dauer (h)</b>																										
<b>n</b>	23	30	22	28																						
<b>Median</b>	648,00	829,02	557,74	545,56																						

<sup>7</sup> C1-INH < 40 % oder C1-INH zwischen 40 % bis 50 % bei einem C4-Level unter dem normalen Referenzwert

<b>95 % KI</b>	[292,57; 1202,22]	[622,52; 1468,87]	[333,00; 819,55]	[330,00; 1114,85]	<p>In der Studie KONFIDENT wurden insgesamt 136 Personen randomisiert, von denen waren bei 110 Personen HAE-Attacken aufgetreten, die mindestens einmal mit der Studienmedikation behandelt wurden und daher ausgewertet werden konnten (Analysepopulation in Bezug auf die in der Studie aufgetretenen und behandelten HAE-Attacken).</p> <p><u>Auswertungsstrategie</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte nicht im herkömmlichen Sinne auf Basis der randomisierten Patientinnen und Patienten, sondern auf Basis der mit der Studienmedikation behandelten HAE-Attacken. Gemäß Studienprotokoll mussten die HAE-Attacken zunächst als „geeignete Attacken“<sup>8</sup> eingestuft worden sein, um mit der Studienmedikation behandelt werden zu können. Jedoch wurden während des Studienverlaufs mit der SAP-Version 2 vom 1. Dezember 2023 weitere Kriterien für die Charakterisierung von Attacken festgelegt, die zur Aufnahme in die Auswertungen qualifizieren würden. Nur diejenigen geeigneten Attacken, die tatsächlich mit der Studienmedikation behandelt worden waren, wurden als „qualifizierende Attacken“ eingestuft. Entsprechend wurden nur „qualifizierende Attacken“ dokumentiert und für die Auswertung berücksichtigt. Demzufolge liegen keine Angaben darüber vor, wie viele randomisierte Personen während der Studie eine HAE-Attacke hatten, die zwar geeignet war, um mit der Studienmedikation behandelt zu werden, jedoch keine Studienmedikation zur Behandlung ihrer Attacke erhielten. Insofern können keine Angaben darüber gemacht werden, wie viele geeignete HAE-Attacken tatsächlich in der Studie aufgetreten sind. Ebenso liegen keine Angaben darüber vor, wie viele HAE-Attacken</p>
----------------	----------------------	----------------------	---------------------	----------------------	--

Aus den oben genannten Gründen hält KalVista die statistischen Auswertungen um eine Attacken-bezogene Auswertung für valide und sachgerecht für eine HAE-Akuttherapie.

Aufgrund des Attacken-basierten Studiendesigns wurde die Analyse der Wirksamkeits-Endpunkte in der Studie KONFIDENT gemäß Statistical Analysis Plan (SAP) basierend auf der *Full Analysis Set* (FAS)-Population durchgeführt. Die FAS-Population enthält nur jene Patienten, welche mindestens eine HAE-Attacke mit der Studienmedikation behandelt haben. Solche Patienten, die die Studie vor Behandeln ihrer ersten HAE-Attacke verlassen haben, werden nicht berücksichtigt. Die im Nutzendossier dargestellte Auswertung beruht ebenfalls auf der FAS-Population, um die Attacken-basierte Auswertung zu berücksichtigen.

Um darzulegen, dass die in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse mit den Ergebnissen vergleichbar sind, die anhand der vom G-BA bevorzugten Methodik ermittelt wurden, werden mit dieser Stellungnahme Ergebnisse nachgereicht. Diese Methodik berücksichtigt die Verbundenheit der Daten (siehe Abschnitt „Studienmethodik der pivotalen Studie KONFIDENT“). Die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts bestätigt die Ergebnisse der primären Analyse und die Robustheit der gewählten Methodik. Da hierbei jedoch nicht alle Attacken berücksichtigt werden und somit statistische Power verloren geht, wurde diese nicht für alle Endpunkte bzw. Analysen angewendet.

Bereits in den in der Nutzenbewertung dargestellten Analysen wurden die Patienten berücksichtigt. So wurde beispielsweise das Hazard Ratio der Ereigniszeitanalysen mittels Cox-Regression

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berechnet, in welcher der Patient als zufälliger Effekt berücksichtigt wurde. Dies wurde auch im für die Berechnung der kontinuierlichen Endpunkte verwendeten Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) berücksichtigt. Darüber hinaus wurde eine Kovarianz-Matrix für den Einbezug der Variabilität innerhalb eines Patienten angewandt und die Periode und Sequenz im Modell als fixer Effekt berücksichtigt.</p> <p>Aufgrund der vom G-BA angemerkten geringeren Rücklaufquoten ab Stunde 4 nach Einnahme der Studienmedikation, werden im Folgenden nur die Auswertungen bis 4 h dargestellt. KalVista sieht diese als wichtig für die Patienten, die Wirkung der Therapie und Senkung der Morbidität an. Eine detaillierte Begründung findet sich im Abschnitt „Kommentar zur größeren Gewichtung früherer Zeitpunkte in der Sensitivitätsanalyse“ in dieser Stellungnahme. Da das IQWiG bei Endpunkten mit Messwiederholungen auch diejenigen Zeitpunkte als relevant ansieht, bei denen von mindestens 50 % der Patienten vorliegen, wenn zum Start der Erhebung sowie einem weiteren Zeitpunkt mindestens die Werte</p>	<p>aufgetreten sind, bei denen nicht alle Kriterien der Definition einer „geeigneten Attacke“ erfüllt waren.</p> <p>Für die Auswertung wurden insgesamt 264 qualifizierende HAE-Attacken berücksichtigt, davon wurden 87 Attacken mit der zulassungskonformen 300 mg Sebetralstat-Dosierung und 84 mit Placebo behandelt.</p> <p>dass 84 Personen jeweils alle drei Prüfpräparate erhalten, um die Studie zu beenden. Gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren wurde hingegen das Auftreten von mindestens 84 qualifizierenden Attacken pro Behandlung als Kriterium zur Beendigung der Studie herangezogen. Diese Mindestanzahl an qualifizierenden Attacken führte schließlich zur vorzeitigen Beendigung der Studie, und zwar unabhängig davon, ob die behandelten Personen die komplette Behandlungssequenz absolviert hatten oder nicht. Die Auswertung im Studienbericht wurde durchgeführt nachdem 264 qualifizierende HAE-Attacken aufgetreten waren, unabhängig</p>

<sup>8</sup> Folgende Kriterien u. a. mussten für die Definition einer „geeigneten Attacke“ erfüllt sein: - keine schwere laryngeale Attacke; - der Beginn der Attacke musste identifizierbar sein; - eine Auswaschphase von mindestens 48 Stunden musste zwischen der Behandlung mit der konventionellen Bedarfsmedikation oder Studienmedikation eingehalten werden; weitere Kriterien siehe Nutzenbewertung, Kapitel 2.2.

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von 70 % vorliegen, wird für den PGI-C auch der 6 h Zeitpunkt dargestellt [28]. Dieser erfüllt anhand der vom G-BA in seiner Nutzenbewertung dargestellten Tabelle zu den Rücklaufquoten diese Kriterien.</p> <p>Bei den im Folgenden dargestellten Auswertungen wurden das relative Risiko (RR), die Risikodifferenz (RD), das Odds Ratio (OR) und der p-Wert des OR anhand eines logistischen Regressionsmodells berechnet, unter Annahme einer Binomialverteilung mit Logit-Link-Funktion, einschließlich der Terme Periode, Sequenz und Behandlung als fixe Effekte sowie Patient, gestuft in der Sequenz, als zufälliger Effekt. Mit Ausnahme der Berechnung des PGI-C (da es hier keine Baseline gibt) wurde außerdem der Baselinewert als fixer Effekt berücksichtigt. Unterstützend wird eine gepaarte Auswertung dargestellt, in der nur die Attacken von Patienten einbezogen ist, bei denen die Patienten eine Attacke sowohl mit Placebo als auch eine mit der zulassungskonformen Dosis Sebetralstat behandelt haben. RR, RD und OR wurden stratifiziert mittels Mantel-Haenszel Methode ermittelt. Der p-Wert wurde mittels McNemar-Tests berechnet.</p>	<p>von der jeweiligen Person sowie Behandlungssequenz. Zu diesem Zeitpunkt schieden insgesamt 42 von den 110 behandelten Personen (knapp 40 %) vorzeitig aus der Studie aus, die weniger als 3 qualifizierende Attacken hatten und somit die per Randomisierung zugeteilte Behandlungssequenz nicht bis zum Ende absolvieren konnten.</p> <p>Wie lange die Patientinnen und Patienten in der Studie insgesamt beobachtet wurden, ist nicht bekannt.</p> <p><u>Relevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung</u></p> <p>Dem Studienbericht zufolge wurden 71 Personen mit einem Anteil von 64,5 % der Analysepopulation sowohl mit der zulassungskonformen 300 mg Sebetralstat-Dosierung als auch mit Placebo behandelt. Bei diesen Personen ist von einer Verbundenheit der Daten auszugehen. Da bei den Daten aus dem Dossier die Verbundenheit der Stichprobe nicht berücksichtigt wurde, werden vorliegend die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten herangezogen, die das 2x2-Cross-over-Design und die Verbundenheit der Daten berücksichtigen. In den nachgereichten Daten liegen jedoch lediglich zu 61 Personen, die beide Prüfpräparate – 300 mg</p>

**PGI-C (mittels logistischem Regressionsmodells):**

**Tabelle 2:** Anzahl und Anteil der Patienten mit Beginn der Symptomverbesserung definiert als „ein wenig besser“ im PGI-C

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N* (%)	n/N* (%)	RD [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	p-Wert
<b>Innerhalb von 2 h</b>	42/75 (56,0)	21/69 (30,4)	30,69 [13,77; 47,60]	2,23 [0,99; 3,47]	3,77 [1,66; 8,57]	<b>0,0015</b>
<b>Innerhalb von 4 h</b>	58/78 (74,4)	33/73 (45,2)	31,27 [14,70; 47,84]	1,69 [ <b>1,14</b> ; <b>2,25</b> ]	3,93 [1,83; 8,42]	<b>0,0004</b>
<b>Innerhalb von 6 h</b>	59/79 (74,7)	34/73 (46,6)	30,20 [13,94; 46,45]	1,65 [ <b>1,14</b> ; <b>2,17</b> ]	3,78 [1,78; 7,99]	<b>0,0005</b>

RR, RD, OR und p-Wert des OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells berechnet unter der Annahme einer Binomialverteilung mit Logit-Link-Funktion, einschließlich der Terme Periode, Sequenz und Behandlung als fixe Effekte sowie Patient, genestet in der Sequenz, als zufälliger Effekt  
 \*Gesamtzahl behandelter Attacken, die in die Analyse eingegangen sind  
 N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: *Odds Ratio*;  
 RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Innerhalb von zwei Stunden erreichen 56 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Symptomverbesserung gemessen mittels PGI-C definiert als „ein wenig besser“ gegenüber von 30 % der mit Placebo behandelten Attacken. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat. Dieser Unterschied zeigt sich auch nach 4 h und 6 h. Zu diesem Zeitpunkt liegt darüber hinaus ein klinisch relevanter Vorteil vor. Insbesondere zu diesen frühen Zeitpunkten zeigt sich ein

Sebetralstat und Placebo – erhielten, Auswertungen vor. Es ist unklar, weshalb diese Daten von der Angabe im Studienbericht von 71 Personen abweichen.

Bezüglich der Auswertung der erhobenen Endpunkte liegen für den Zeitraum von bis vier Stunden nach Baseline mit einem Anteil von knapp über 70 % akzeptable Rücklaufquoten vor, so dass diese Daten für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Da bei den Daten aus dem Dossier die Verbundenheit der Stichprobe nicht berücksichtigt wurde, werden vorliegend die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten herangezogen, die das 2x2-Cross-over-Design und die Verbundenheit der Daten berücksichtigen (s.u.), nicht jedoch die Daten mittels logistischen Regressionsmodells.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
	<p>beträchtlicher Vorteil von Sebetralstat gegenüber Placebo. Dieser ist mit den für das Nutzendossier durchgeführten Berechnungen vergleichbar und bestätigt die Validität und Heranziehbarkeit der primären Analyse zur Bestimmung des Zusatznutzens.</p> <p><b>Unterstützende gepaarte Auswertung:</b></p> <p><b>Tabelle 3:</b> Gepaarte Auswertung der Anzahl und Anteil der Patienten mit Beginn der Symptomverbesserung definiert als „ein wenig besser“ im PGI-C</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zeit</th> <th>Sebetralstat (N = 56)</th> <th>Placebo (N = 56)</th> <th colspan="4">Effektschätzer</th> </tr> <tr> <th>n/N* (%)</th> <th>n/N* (%)</th> <th>RD [95 %-KI]</th> <th>RR [95 %-KI]</th> <th>OR [95 %-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Innerhalb von 2 h</b></td> <td>32 (57,1)</td> <td>19 (33,9)</td> <td>23,21 [5,37; 41,05]</td> <td>1,68 [<b>1,10</b>; <b>2,58</b>]</td> <td>2,63 [1,16; 5,93]</td> <td><b>0,0158</b></td> </tr> <tr> <td><b>Innerhalb von 4 h</b></td> <td>44 (72,1)</td> <td>28 (45,9)</td> <td>26,23 [9,29; 43,17]</td> <td>1,57 [<b>1,15</b>; <b>2,16</b>]</td> <td>3,00 [1,35; 6,68]</td> <td><b>0,0047</b></td> </tr> <tr> <td><b>Innerhalb von 6 h</b></td> <td>45 (72,6)</td> <td>29 (46,8)</td> <td>25,81 [9,12; 42,50]</td> <td>1,55 [<b>1,14</b>; <b>2,11</b>]</td> <td>3,00 [1,35; 6,68]</td> <td><b>0,0047</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>RR, RD und OR wurden anhand einer stratifizierten Frequenz-Tabelle ermittelt. Der p-</p>	Zeit	Sebetralstat (N = 56)	Placebo (N = 56)	Effektschätzer				n/N* (%)	n/N* (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert	<b>Innerhalb von 2 h</b>	32 (57,1)	19 (33,9)	23,21 [5,37; 41,05]	1,68 [ <b>1,10</b> ; <b>2,58</b> ]	2,63 [1,16; 5,93]	<b>0,0158</b>	<b>Innerhalb von 4 h</b>	44 (72,1)	28 (45,9)	26,23 [9,29; 43,17]	1,57 [ <b>1,15</b> ; <b>2,16</b> ]	3,00 [1,35; 6,68]	<b>0,0047</b>	<b>Innerhalb von 6 h</b>	45 (72,6)	29 (46,8)	25,81 [9,12; 42,50]	1,55 [ <b>1,14</b> ; <b>2,11</b> ]	3,00 [1,35; 6,68]	<b>0,0047</b>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Patient Global Impression of Change (PGI-C)</i></p> <p>Der PGI-C wurde zur patientenberichteten Erfassung des Ausmaßes der Veränderung der HAE-Attacke im Vergleich zum Anfang der Attacke bei Einnahme der Studienmedikation eingesetzt. Die Frage hinsichtlich der Änderung der Symptome der HAE-Attacke wurde anhand einer 7-Punkte-Skala von „viel besser“; „mäßig besser“; „ein wenig besser“; „keine Veränderung“; „ein wenig schlechter“; „mäßig schlechter“; „viel schlechter“ beantwortet.</p> <p>Der Endpunkt PGI-C wurde in der Studie KONFIDENT als primärer Endpunkt präspezifiziert.</p> <p>Zur Auswertung wurde eine (bestätigte) Verbesserung im PGI-C als mindestens „ein wenig besser“ zu zwei aufeinanderfolgenden Erhebungszeitpunkten definiert. Vorliegend werden die Responderanalysen innerhalb von vier Stunden nach Baseline berücksichtigt.</p>
Zeit	Sebetralstat (N = 56)		Placebo (N = 56)	Effektschätzer																																
	n/N* (%)	n/N* (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert																														
<b>Innerhalb von 2 h</b>	32 (57,1)	19 (33,9)	23,21 [5,37; 41,05]	1,68 [ <b>1,10</b> ; <b>2,58</b> ]	2,63 [1,16; 5,93]	<b>0,0158</b>																														
<b>Innerhalb von 4 h</b>	44 (72,1)	28 (45,9)	26,23 [9,29; 43,17]	1,57 [ <b>1,15</b> ; <b>2,16</b> ]	3,00 [1,35; 6,68]	<b>0,0047</b>																														
<b>Innerhalb von 6 h</b>	45 (72,6)	29 (46,8)	25,81 [9,12; 42,50]	1,55 [ <b>1,14</b> ; <b>2,11</b> ]	3,00 [1,35; 6,68]	<b>0,0047</b>																														

Wert wurde mittels McNemar-Tests berechnet.  
 Es wurden nur Attacken der Patienten einbezogen, die zwei Attacken hatten, welche mit Placebo und der zulassungskonformen Dosis Sebetralstat behandelt wurden.  
 \*Gesamtzahl der Attacken mit Messwert für beide Behandlungsarme, die in die Analyse eingegangen sind  
 N: Gesamtzahl der Attacken mit Messwert für beide Behandlungsarme; n: Attacken mit Ereignis; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Die gepaarte Auswertung der Anzahl und des Anteils der Patienten mit Beginn der Symptomverbesserung definiert als „ein wenig besser“ im PGI-C unterstützt die Ergebnisse des Nutzendossiers sowie des Regressionsmodells (Tabelle 2). Hier sind die Zeitpunkte von 2 h bis 6 h signifikant und zeigen einen beträchtlichen klinisch Relevanten Vorteil von Sebetralstat.

**PGI-S (mittels logistischem Regressionsmodells):**

**Tabelle 4:** Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung der Attackenschwere von mindestens einem Punkt oder mehr im PGI-S

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N* (%)	n/N* (%)	RD [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	p-Wert
<b>Innerhalb von 4 h</b>	31/79 (39,2)	16/74 (21,6)	23,16 [6,91; 39,41]	2,08 [0,88; 3,27]	2,94 [1,32; 6,59]	<b>0,0086</b>

RR, RD, OR und p-Wert des OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells berechnet unter der Annahme einer Binomialverteilung mit Logit-Link-Funktion, einschließlich der Terme Periode, Sequenz, Attackenschwere zu Baseline und Behandlung als fixe Effekte sowie Patient, genestet in der Sequenz, als zufälliger Effekt  
 \*Gesamtzahl behandelter Attacken, die in die Analyse eingegangen sind  
 N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Für den Endpunkt bestätigte Symptomverbesserung, erhoben mittels PGI-C innerhalb vier Stunden, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Sebetralstat gegenüber Placebo.

Da bei den Daten aus dem Dossier die Verbundenheit der Stichprobe nicht berücksichtigt wurde, werden vorliegend die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten herangezogen, die das 2x2-Cross-over-Design und die Verbundenheit der Daten berücksichtigen (s.u.), nicht jedoch die Daten mittels logistischen Regressionsmodells.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Innerhalb von vier Stunden erreichen 39 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken erste Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr im PGI-S gegenüber von 22 % der mit Placebo behandelten Attacken. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat. Der Effekt entspricht den Analysen des Nutzendossiers und bestätigt die Validität und Heranziehbarkeit der primären Analyse zur Bestimmung des Zusatznutzens.</p> <p><b>Unterstützende gepaarte Auswertung:</b></p> <p><b>Tabelle 5:</b> Gepaarte Auswertung der Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr im PGI-S</p> <table border="1" data-bbox="309 1002 1169 1310"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zeit</th> <th>Sebetralstat (N = 62)</th> <th>Placebo (N = 62)</th> <th colspan="4">Effektschätzer</th> </tr> <tr> <th>n/N* (%)</th> <th>n/N* (%)</th> <th>RD [95 %- KI]</th> <th>RR [95 %- KI]</th> <th>OR [95 %- KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Innerhalb von 4 h</b></td> <td>24 (38,7)</td> <td>14 (22,6)</td> <td>16,13 [1,17; 31,09]</td> <td>1,71 [1,02; 2,89]</td> <td>2,43 [1,01; 5,86]</td> <td><b>0,0412</b></td> </tr> </tbody> </table>	Zeit	Sebetralstat (N = 62)	Placebo (N = 62)	Effektschätzer				n/N* (%)	n/N* (%)	RD [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	p-Wert	<b>Innerhalb von 4 h</b>	24 (38,7)	14 (22,6)	16,13 [1,17; 31,09]	1,71 [1,02; 2,89]	2,43 [1,01; 5,86]	<b>0,0412</b>	<p><i>Patient Global Impression of Severity (PGI-S)</i></p> <p>Der PGI-S wurde zur patientenberichteten Erfassung des Schweregrades der HAE-Attacke nach Einnahme der Studienmedikation eingesetzt. Die Frage hinsichtlich der gegenwärtigen Erfassung des Schweregrades der Symptome wurde anhand einer 5-Punkte Skala von „keine“; „mild“; „moderat“; „schwer“; „sehr schwer“ beantwortet.</p> <p>Die Verbesserung der Schwere der Attacke wurde als die Verbesserung um mindestens eine Kategorie im Vergleich zur Baseline-Erhebung definiert. Vorliegend werden die Responderanalysen innerhalb von vier Stunden nach Baseline berücksichtigt.</p>
Zeit	Sebetralstat (N = 62)		Placebo (N = 62)	Effektschätzer																		
	n/N* (%)	n/N* (%)	RD [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	p-Wert																
<b>Innerhalb von 4 h</b>	24 (38,7)	14 (22,6)	16,13 [1,17; 31,09]	1,71 [1,02; 2,89]	2,43 [1,01; 5,86]	<b>0,0412</b>																

RR, RD und OR wurden anhand einer stratifizierten Frequenz-Tabelle ermittelt. Der p-Wert des OR wurde mittels McNemar-Tests berechnet.

Es wurden nur Attacken der Patienten einbezogen, die zwei Attacken hatten, welche mit Placebo und der zulassungskonformen Dosis Sebetralstat behandelt wurden.

\* Gesamtzahl der Attacken mit Messwert für beide Behandlungsarme, die in die Analyse eingegangen sind

N: Gesamtzahl der Attacken mit Messwert für beide Behandlungsarme; n: Attacken mit Ereignis; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Die gepaarte Auswertung der Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr im PGI-S unterstützt die Ergebnisse des Nutzendossiers sowie des Regressionsmodells (Tabelle 4). Nach 4 h zeigt sich hier ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Sebetralstat gegenüber Placebo. Diese spiegelt die im Nutzendossier dargestellte Auswertung wider.

**VAS: Abdominale Schmerzen (mittels logistischem Regressionsmodells):**

**Tabelle 6:** Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N* (%)	n/N* (%)	RD [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	p-Wert
<b>Innerhalb von 4 h</b>	20/77 (26,0)	12/72 (16,7)	10,28 [- 3,51; 24,06]	1,61 [0,51; 2,70]	1,83 [0,78; 4,29]	0,1630

RR, RD, OR und p-Wert des OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells berechnet unter der Annahme einer Binomialverteilung mit Logit-Link-Funktion, einschließlich der Terme Periode, Sequenz, Attackenschwere zu Baseline und Behandlung als fixe Effekte sowie Patient, genestet in der Sequenz, als zufälliger Effekt

\*Gesamtzahl behandelter Attacken, die in die Analyse eingegangen sind

Für den Endpunkt Verringerung der Attackenschwere, erhoben mittels PGI-S innerhalb vier Stunden, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Sebetralstat gegenüber Placebo.

Da bei den Daten aus dem Dossier die Verbundenheit der Stichprobe nicht berücksichtigt wurde, werden vorliegend die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten herangezogen, die das 2x2-Cross-over-Design und die Verbundenheit der Daten berücksichtigen (s.u.), nicht jedoch die Daten mittels logistischen Regressionsmodells.

N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Innerhalb von vier Stunden erreichen 26 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala gegenüber von 17 % der mit Placebo behandelten Attacken.

**Unterstützende gepaarte Auswertung:**

**Tabelle 7:** Gepaarte Auswertung der Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala

Zeit	Sebetralstat (N = 61)	Placebo (N = 61)	Effektschätzer			
	n/N* (%)	n/N* (%)	RD [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	p-Wert
<b>Innerhalb von 4 h</b>	15 (24,6)	10 (16,4)	8,20 [-4,89; 21,28]	1,50 [0,78; 2,90]	1,83 [0,68; 4,96]	0,2253

RR, RD und OR wurden anhand einer stratifizierten Frequenz-Tabelle ermittelt. Der p-Wert des OR wurde mittels McNemar-Tests berechnet.

Es wurden nur Attacken der Patienten einbezogen, die zwei Attacken hatten, welche mit Placebo und der zulassungskonformen Dosis Sebetralstat behandelt wurden.

\* Gesamtzahl der Attacken mit Messwert für beide Behandlungsarme, die in die Analyse eingegangen sind

N: Gesamtzahl der Attacken mit Messwert für beide Behandlungsarme; n: Attacken mit Ereignis; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Die gepaarte Auswertung unterstützt die Ergebnisse des Regressionsmodells. Innerhalb von vier Stunden erreichen 25 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala gegenüber von 16 % der mit Placebo behandelten Attacken.

**VAS: Hautschmerzen (mittels logistischem Regressionsmodells):**

**Tabelle 8:** Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N* (%)	n/N* (%)	RD [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	p-Wert
<b>Innerhalb von 4 h</b>	17/77 (22,1)	11/72 (15,3)	8,61 [- 4,01; 21,22]	1,58 [0,48; 2,68]	1,76 [0,75; 4,09]	0,1922

RR, RD, OR und p-Wert des OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells berechnet unter der Annahme einer Binomialverteilung mit Logit-Link-Funktion, einschließlich der Terme Periode, Sequenz, Attackenschwere zu Baseline und Behandlung als fixe Effekte sowie Patient, genestet in der Sequenz, als zufälliger Effekt

\*Gesamtzahl behandelter Attacken, die in die Analyse eingegangen sind  
N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: *Odds Ratio*;  
RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Innerhalb von vier Stunden erreichen 22 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala gegenüber von 15 % der mit Placebo behandelten Attacken.

**Unterstützende gepaarte Auswertung:**

**Tabelle 9:** Gepaarte Auswertung der Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala

Zeit	Sebetralstat (N = 61)	Placebo (N = 61)	Effektschätzer			
	n/N* (%)	n/N* (%)	RD [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	p-Wert

<b>Innerhalb von 4 h</b>	15 (24,6)	8 (13,1)	11,48 [-0,63; 23,58]	1,88 [0,94; 3,75]	2,75 [0,88; 8,64]	0,0707
--------------------------	-----------	----------	----------------------------	-------------------------	-------------------------	--------

RR, RD und OR wurden anhand einer stratifizierten Frequenz-Tabelle ermittelt. Der p-Wert des OR wurde mittels McNemar-Tests berechnet.  
 Es wurden nur Attacken der Patienten einbezogen, die zwei Attacken hatten, welche mit Placebo und der zulassungskonformen Dosis Sebetralstat behandelt wurden.  
 \* Gesamtzahl der Attacken mit Messwert für beide Behandlungsarme, die in die Analyse eingegangen sind  
 N: Gesamtzahl der Attacken mit Messwert für beide Behandlungsarme; n: Attacken mit Ereignis; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Die gepaarte Auswertung unterstützt die Ergebnisse des Regressionsmodells. Innerhalb von vier Stunden erreichen 25 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 13 % der Gesamtskala gegenüber von 16 % der mit Placebo behandelten Attacken.

**VAS: Hautschwellung (mittels logistischem Regressionsmodells):**

**Tabelle 10:** Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschwellungen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N* (%)	n/N* (%)	RD [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	p-Wert
<b>Innerhalb von 4 h</b>	24/77 (31,2)	17/72 (23,6)	7,54 [- 7,55; 22,62]	1,30 [0,59; 2,01]	1,45 [0,68; 3,06]	0,3369

RR, RD, OR und p-Wert des OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells berechnet unter der Annahme einer Binomialverteilung mit Logit-Link-Funktion, einschließlich der Terme Periode, Sequenz, Attackenschwere zu Baseline und Behandlung als fixe Effekte sowie Patient, genestet in der Sequenz, als zufälliger Effekt

\*Gesamtzahl behandelter Attacken, die in die Analyse eingegangen sind N:  
Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Innerhalb von vier Stunden erreichen 31 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala gegenüber von 24 % der mit Placebo behandelten Attacken.

**Unterstützende gepaarte Auswertung:**

**Tabelle 11:** Gepaarte Auswertung der Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala

Zeit	Sebetralstat (N = 61)	Placebo (N = 61)	Effektschätzer			
	n/N* (%)	n/N* (%)	RD [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Innerhalb von 4 h</b>	16 (26,2)	16 (26,2)	0,00 [-13,63; 13,63]	1,00 [0,59; 1,68]	1,00 [0,40; 2,52]	1,0000

RR, RD und OR wurden anhand einer stratifizierten Frequenz-Tabelle ermittelt. Der p-Wert des OR wurde mittels McNemar-Tests berechnet.  
Es wurden nur Attacken der Patienten einbezogen, die zwei Attacken hatten, welche mit Placebo und der zulassungskonformen Dosis Sebetralstat behandelt wurden.  
\* Gesamtzahl der Attacken mit Messwert für beide Behandlungsarme, die in die Analyse eingegangen sind  
N: Gesamtzahl der Attacken mit Messwert für beide Behandlungsarme; n: Attacken mit Ereignis; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Innerhalb von vier Stunden erreichen 26 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken als auch 26 % der mit Placebo behandelten Attacken eine Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS um mindestens 13 % der Gesamtskala.

**GA-NRS (mittels logistischem Regressionsmodells):**

**HAE-Symptome: Abdominale Schmerzen, Hautschmerzen, Hautschwellungen**

Der Endpunkt HAE-Symptome umfasst die HAE-Symptome „abdominale Schmerzen“, „Hautschmerzen“ und „Hautschwellungen“, die jeweils auf einer separaten 101-Punkt visueller Analogskala (VAS) erfasst wurden. Ein Wert von „0“ bedeutete keine Schmerzen bzw. Symptome und ein Wert von „100“ sehr schwere Schmerzen bzw. Symptome.

Als Baseline-Wert wurde der letzte nicht-fehlende Wert vor oder zum Zeitpunkt der erstmaligen Einnahme der Prüfmedikation definiert. Vorliegend werden die Responderanalysen zur Verbesserung mit der relevanten 15 %-Relevanzschwelle innerhalb von vier Stunden nach Baseline berücksichtigt.

Für den Endpunkt HAE-Symptome, abdominale Schmerzen, Hautschmerzen und Hautschwellungen, erhoben mittels visueller Analogskala innerhalb vier Stunden, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Sebetralstat gegenüber Placebo.

**Tabelle 12:** Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung des GA-NRS um 2 Punkte (15 % der Gesamtskala)

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer			
	n/N* (%)	n/N* (%)	RD [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	p-Wert
<b>Innerhalb von 4 h</b>	35/54 (64,8)	24/51 (47,1)	24,65 [2,84; 46,47]	1,57 [0,88; 2,26]	2,77 [1,09; 7,07]	<b>0,0323</b>
RR, RD, OR und p-Wert des OR wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells berechnet unter der Annahme einer Binomialverteilung mit Logit-Link-Funktion, einschließlich der Terme Periode, Sequenz, Baseline GA-NRS und Behandlung als fixe Effekte sowie Patient, genestet in der Sequenz, als zufälliger Effekt *Gesamtzahl behandelter Attacken, die in die Analyse eingegangen sind N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i>						

Innerhalb von vier Stunden erreichen 65 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Verringerung des GA-NRS um 2 Punkte gegenüber von 47 % der mit Placebo behandelten Attacken. Es besteht ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat

**Unterstützende gepaarte Auswertung:**

**Tabelle 13:** Gepaarte Auswertung der Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung des GA-NRS um 2 Punkte (15 % der Gesamtskala)

Zeit	Sebetralstat (N = 34)	Placebo (N = 34)	Effektschätzer			
	n/N* (%)	n/N* (%)	RD [95 %- KI]	RR [95 %- KI]	OR [95 %- KI]	p-Wert

*General Anxiety – Numerical Rating Scale (GA-NRS)*

Der patientenberichtete Fragebogen GA-NRS besteht aus einer einzigen Frage zur Erfassung der gegenwärtigen Ängste der Patientinnen und Patienten, die durch eine HAE-Attacke ausgelöst werden. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Die Beantwortung der Frage hinsichtlich des Ausmaßes der Angst wurde anhand einer numerischen Ratingskala (NRS) mit den Werten „0“: „gar keine Angst“; „1 bis 3“: „milde Angst“; „4 bis 6“: „moderate Angst“ und „7 bis 10“: „extreme Angst“ beantwortet.

Die Verbesserung der Angst wurde als die Verbesserung um mindestens 2 Punkte gemäß der 15 %-Relevanzschwelle im Vergleich zur Baseline-Erhebung definiert.

Für die Auswertung wurde ein Schwellenwert zu Baseline von mindestens 2 Punkten festgelegt. Entsprechend wurden bei Personen, die einen niedrigeren Wert zu Baseline aufwiesen (gar keine Angst, milde Angst), die Ergebnisse bei diesem Endpunkt nicht berücksichtigt. Dies führt zu einer Selektion der Studienpopulation bei der Auswertung, so dass nur zu 34 Personen mit einem Anteil von 30 % der Studienpopulation (N = 110) Daten zum Endpunkt GA-NRS vorliegen. Dieses Vorgehen verstößt gegen das ITT-Prinzip. Dieser Endpunkt wird daher nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

<b>Innerhalb von 4 h</b>	25 (73,5)	16 (47,1)	26,47 [4,43; 48,51]	1,56 [1,04; 2,34]	3,25 [1,06; 9,97]	<b>0,0290</b>
--------------------------	-----------	-----------	---------------------------	-------------------------	-------------------------	---------------

RR, RD und OR wurden anhand einer stratifizierten Frequenz-Tabelle ermittelt. Der p-Wert des OR wurde mittels McNemar-Tests berechnet.  
 Es wurden nur Attacken der Patienten einbezogen, die zwei Attacken hatten, welche mit Placebo und der zulassungskonformen Dosis Sebetralstat behandelt wurden.  
 \* Gesamtzahl der Attacken mit Messwert für beide Behandlungsarme, die in die Analyse eingegangen sind  
 N: Gesamtzahl der Attacken mit Messwert für beide Behandlungsarme; n: Attacken mit Ereignis; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: *Risk Ratio*

Die gepaarte Auswertung der Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung des GA-NRS um 2 Punkte (15 % der Gesamtskala) unterstützt die Ergebnisse des Nutzendossiers sowie des Regressionsmodells (Tabelle 12). Nach 4 h zeigt sich hier ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Sebetralstat gegenüber Placebo.

**Fazit**

Die nachgereichten Auswertungen anhand der vom G-BA präferierten Methodik bestätigt die Ergebnisse und zeigen die Effekte der im Nutzendossier dargestellten Ergebnisse. Da die Methodik der Neuberechnungen nicht vollständig dem gewählten Attacken-basierten Studiendesign und den daraus basierenden Auswertungsmethoden, welche für das Nutzendossier und den Zulassungsprozess gewählt wurden, entspricht, sinkt hier die statistische Power und damit die Aussagekraft der Neuberechnungen. Damit lassen sich auch eventuelle kleinere Abweichungen zu den Berechnungen des Nutzendossiers begründen.

Nichtsdestotrotz zeigt die Auswertung des primären Endpunkts „Anzahl und Anteil der Patienten mit Beginn der Symptom-

**Nebenwirkungen**

Die Sicherheitsendpunkte in der Studie KONFIDENT wurden für jede qualifizierende Attacke vom Zeitraum ab der ersten Einnahme der Prüfmedikation bis zur letzten Studienvisite bzw. bis zum Ende der Behandlung erhoben. Die Erhebung der Sicherheitsendpunkte fand im Rahmen der Televisite nach einer HAE-Attacke statt.

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden der letzten angewandten Studienmedikation gemäß Behandlungssequenz zugeordnet und wurden bis zu ihrer Auflösung weiterbeobachtet.

Bei 17 HAE-Attacken unter Sebetralstat-Behandlung und 17 HAE-Attacken unter Placebo trat jeweils mindestens ein UE auf. Bei insgesamt einer Person im Sebetralstat-Arm trat ein schweres UE sowie ein SUE auf. Keine Person brach die Studie aufgrund eines UE ab.

Insgesamt wurden keine Auswertungen zu den Sicherheitsendpunkten eingereicht, die sowohl die Verbundenheit der Daten adäquat berücksichtigen, als auch das 2x2-Cross-over-Design auf Personenebene einbeziehen. Zudem liegen keine Angaben über die mediane Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch die Art der Erhebung der Sicherheitsendpunkte, die an eine stattgefunden HAE-Attacke gekoppelt war. Aufgrund dessen kann eine fehlende Berichterstattung von Beobachtungszeiten bei Personen ohne qualifizierende Attacken nicht sicher ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus ist festzustellen, dass die vorzeitige Beendigung der Studie von der Zulassungsbehörde (EMA) kritisch angemerkt

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verbesserung definiert als „ein wenig besser“ im PGI-C“ weiterhin einen signifikanten und beträchtlichen Vorteil von Sebetralstat gegenüber Placebo, der sich in diesem Ausmaß auch mit den Auswertungen des Nutzendossiers deckt.</p> <p>Aus Sicht von KalVista bestätigen diese Neuberechnungen die Relevanz und Validität der im Nutzendossier dargestellten Analysen. Daher ist KalVista weiterhin der Ansicht, dass sich aus den Analysen des Nutzendossiers ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten lässt, welcher durch die vom G-BA geforderte Anpassung der Methodik bestätigt wird.</p> <p><b>Zu 2)</b></p> <p>HAE-Attacken unterscheiden sich in Lokalisation, Schweregrad und Frequenz für jeden einzelnen Patienten.</p> <p>Das Cross-Over-Design und die Auswertung auf Attackenebene wurde vor diesem Hintergrund und aus diversen weiteren Gründen gewählt: Zum einen können Attacken auch innerhalb eines Patienten stark variieren. Das betrifft nicht nur den zeitlichen Abstand, welcher auch von individuellen Triggerfaktoren abhängt, sondern besonders die Ausprägung, den Schweregrad und die Lokalisation der Attacke</p>	<p>wurde. Dadurch wurden von den zunächst vorgesehenen 84 Personen lediglich 68 Patientinnen und Patienten mit allen zugewiesenen Prüfpräparaten behandelt. Darüber hinaus war aufgrund des Cross-over-Studiendesigns und wegen der geringen Anzahl an aufgetretenen HAE-Attacken sowie der zu kurzen Expositionsdauer gegenüber Sebetralstat eine lange Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten unter der zulassungskonformen Sebetralstat-Dosierung nicht möglich.</p> <p>Insgesamt lassen sich die Sicherheitsendpunkte auf Basis der vorliegenden Unterlagen aufgrund der genannten Unsicherheiten nicht abschließend beurteilen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[26]. So ist es zwar möglich, dass ein Patient innerhalb der Studie drei Attacken behandelt, die sich in Lokalisation und Ausprägung ähneln, jedoch können sie sich auch vollständig voneinander unterscheiden. Mit dem Cross-Over-Design sollte gewährleistet werden, dass diese Heterogenität der HAE-Attacken berücksichtigt wird und Attacken-Art und -Schwere zwischen den Studienmedikationen homogen abgedeckt werden.</p> <p>Während die vom G-BA aufgeführten Triggerfaktoren insbesondere den zeitlichen Abstand zwischen zwei Attacken beeinflussen, ist ihr Einfluss auf die Ausprägung und den Schweregrad der Attacken von untergeordneter Relevanz. So wird die Frequenz von Attacken bei Verwendung von Langzeitprophylaxen zwar reduziert, es treten jedoch auch weiterhin Attacken unterschiedlichen Schweregrades auf und auch die Attacken-Lokalisation variiert weiterhin. Es sind zwar einige Triggerfaktoren bekannt, jedoch treten die meisten HAE-Attacken ohne ersichtlichen Trigger auf [27]. Daher ist aus Sicht von KalVista das Cross-Over-Design die beste Möglichkeit, die Heterogenität von HAE-Attacken zu adressieren und die Auflösung der einzelnen Attacken und die Wirkung einer Akutmedikation zu untersuchen und zu dokumentieren.</p>	

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus wurde das 3-fach Cross-Over-Design gewählt, um die Verblindung der Patienten zu gewährleisten. Denn ohne 3-fach Cross-Over mit 2 möglichen Behandlungen mit Studienmedikation könnten die Patienten bei einer für sie unterschiedlich wahrgenommenen Wirkung nach der Behandlung der ersten Attacke vermuten, dass sie bei für die Behandlung der nächsten Attacke entweder Verum oder Placebo erhalten. Diese würde ein Bias und eine mögliche Entblindung erzeugen. Dies ist bei einem 3-fach Cross-Over nicht der Fall, denn der Patient weiß nicht, was er bei der der nächsten Attacke zur Behandlung erhält.</p> <p>Bei einer Akuttherapie ist die Betrachtung der einzelnen Attacken relevant. Durch die 48 h Auswaschphase, die zwischen zwei qualifizierenden Attacken liegen musste, wird gewährleistet, dass Sebetralstat aus dem Körper ausgeschieden wurde und es zu keinen Carry-Over-Effekten kommen konnte. Dies wird zusätzlich durch die Betrachtung der Zeit unterstützt, die zwischen zwei behandelten Attacken gelegen hat. Diese lag im Median bei mindestens 22 Tagen (Tabelle 1). Daher wird von keiner Abhängigkeit zwischen den Attacken ausgegangen, da die für die Studie qualifizierenden Attacken so innerhalb eines Patienten zeitlich und von ihrer</p>	

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lokalisation unabhängig voneinander und von der Behandlung auftreten.</p> <p>Aus den genannten Gründen ist es aus Sicht von KalVista valide, die Auswertung der Studie KONFIDENT Attacken- und nicht Patienten-bezogen durchzuführen. Die im Dossier dargestellten Analysen können daher für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	
S. 22- S. 23	<p><b>Kommentar zur Studienmethodik der pivotalen Studie KONFIDENT</b></p> <p>Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung zusätzlich folgende Punkte bezüglich des Studiendesigns der Studie KONFIDENT aufgegriffen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Informative Zensurierung</li> <li>2) ITT-Population</li> <li>3) Definition der Baseline in der Studie KONFIDENT</li> </ol> <p><b>Position von KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Der G-BA gibt an, dass aufgrund „potenzieller informativer Zensurierung aufgrund des Ausschlusses von Beobachtungen nach</li> </ol>	<p><u>Auswertungsstrategie</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte nicht im herkömmlichen Sinne auf Basis der randomisierten Patientinnen und Patienten, sondern auf Basis der mit der Studienmedikation behandelten HAE-Attacken. Gemäß Studienprotokoll mussten die HAE-Attacken zunächst als „geeignete Attacken“<sup>9</sup> eingestuft worden sein, um mit der Studienmedikation behandelt werden zu können. Jedoch wurden während des Studienverlaufs mit der SAP-Version 2 vom 1. Dezember 2023 weitere Kriterien für die Charakterisierung von</p>

<sup>9</sup> Folgende Kriterien u. a. mussten für die Definition einer „geeigneten Attacke“ erfüllt sein: - keine schwere laryngeale Attacke; - der Beginn der Attacke musste identifizierbar sein; - eine Auswaschphase von mindestens 48 Stunden musste zwischen der Behandlung mit der konventionellen Bedarfsmedikation oder Studienmedikation eingehalten werden; weitere Kriterien siehe Nutzenbewertung, Kapitel 2.2.

<p>konventioneller Bedarfsmedikation“ die <i>Missing-At-Random</i> Annahme nicht getroffen werden kann und so bspw. die Ereigniszeitanalysen nicht herangezogen werden können. Dies hängt besonders damit zusammen, dass Patienten, die konventionelle Therapien im Verlauf der Attacke eingenommen haben, ab dem Zeitpunkt der Einnahme als zensiert galten. Für diese Patienten wird angenommen, dass sie nicht auf die Therapie angesprochen haben, da vermutet wird, dass die Einnahme konventioneller Therapien mit einer für den Patienten unzureichenden Wirkung der Studienmedikation im Zusammenhang steht.</p> <p>I. Im Folgenden sind die Zensierungsgründe für die Analyse „Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als „ein wenig besser““ innerhalb von 12 Stunden“ aufgestellt (Tabelle 14). Die Zensierungsgründe nach 12 h zeigen zwischen den Endpunkten, nur vernachlässigbare Abweichungen und sind daher vergleichbar. Da die Kategorie „fehlende Bewertung“ zufälliger Natur ist, ist diese für die informative Zensur nicht relevant. Betrachtet man die Zensierungsgründe in der dargestellten Analyse des primären Endpunkts, zeigt sich, dass in der Sebetralstat Behandlungsgruppe 9 Attacken (5,7 %) aufgrund der Einnahme konventioneller Therapien zensiert wurden und somit als Attacken gelten, die nicht auf die Therapie angesprochen haben. In der bei Behandlung mit Placebo liegt der Anteil bei 19 % (16 Attacken). Das Ausmaß des Unterschieds zwischen den Studienmedikationen ist als moderat einzuschätzen, so dass der große beobachtbare Effekt von Sebetralstat nicht in Frage gestellt wird. Der Unterschied im Anteil an Behandlungen mit konventionellen Therapien lässt sich damit erklären, dass die Patienten, wenn sie keine ausreichende</p>	<p>Attacken festgelegt, die zur Aufnahme in die Auswertungen qualifizieren würden. Nur diejenigen geeigneten Attacken, die tatsächlich mit der Studienmedikation behandelt worden waren, wurden als „qualifizierende Attacken“ eingestuft. Entsprechend wurden nur „qualifizierende Attacken“ dokumentiert und für die Auswertung berücksichtigt. Demzufolge liegen keine Angaben darüber vor, wie viele randomisierte Personen während der Studie eine HAE-Attacke hatten, die zwar geeignet war, um mit der Studienmedikation behandelt zu werden, jedoch keine Studienmedikation zur Behandlung ihrer Attacke erhielten. Insofern können keine Angaben darüber gemacht werden, wie viele geeignete HAE-Attacken tatsächlich in der Studie aufgetreten sind. Ebenso liegen keine Angaben darüber vor, wie viele HAE-Attacken aufgetreten sind, bei denen nicht alle Kriterien der Definition einer „geeigneten Attacke“ erfüllt waren.</p> <p>Für die Auswertung wurden insgesamt 264 qualifizierende HAE-Attacken berücksichtigt, davon wurden 87 Attacken mit der zulassungskonformen 300 mg Sebetralstat-Dosierung und 84 mit Placebo behandelt.</p> <p><u>Relevante Teilpopulation für die Nutzenbewertung</u></p> <p>Dem Studienbericht zufolge wurden 71 Personen mit einem Anteil von 64,5 % der Analysepopulation sowohl mit der zulassungskonformen 300 mg Sebetralstat-Dosierung als auch mit Placebo behandelt. Bei diesen Personen ist von einer Verbundenheit der Daten auszugehen. Da bei den Daten aus dem Dossier die Verbundenheit der Stichprobe nicht berücksichtigt wurde, werden vorliegend die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Daten herangezogen, die das 2x2-Cross-over-Design und die Verbundenheit der Daten</p>
---	---

Wirkung spüren, eher zur Notfallmedikation greifen und dies als Therapieversagen gilt. Darüber hinaus konnte die Zensierung aufgrund von konventionellen Therapien erst im späteren Beobachtungsverlauf auftreten, da die Patienten erst 3 h nach Einnahme der ersten Dosis Studienmedikation eine weitere Dosis einnehmen konnten und erst mindestens eine 1 h später, also ab 4 h nach Einnahme der ersten Dosis, bei Bedarf zu konventionellen Therapien greifen konnten. Zu diesem Zeitpunkt hatte der Großteil der mit Sebetralstat behandelten Patienten jedoch schon eine Verbesserung: die Zeit zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als „ein wenig besser“ lag hier im Median unter 2 h. Bei der Placebo-Anwendung war folglich erwartbar, dass hier die Anzahl an mit konventionellen Therapien behandelten Attacken größer ist als bei mit Sebetralstat behandelten Attacken.

berücksichtigen. In den nachgereichten Daten liegen jedoch lediglich zu 61 Personen, die beide Prüfpräparate – 300 mg Sebetralstat und Placebo – erhielten, Auswertungen vor. Es ist unklar, weshalb diese Daten von der Angabe im Studienbericht von 71 Personen abweichen.

Bezüglich der Auswertung der erhobenen Endpunkte liegen für den Zeitraum von bis vier Stunden nach Baseline mit einem Anteil von knapp über 70 % akzeptable Rücklaufquoten vor, so dass diese Daten für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Tabelle 14: Zensierungsgründe der Analyse „Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als „ein wenig besser““ innerhalb von 12 Stunden

	<b>300 mg Sebetralstat (N = 110)</b>	<b>Placebo (N = 110)</b>
<b>n (Anzahl Attacken)</b>	87	84
<b>Anzahl an Patienten</b>		
<b>Ereignis</b>	66 (75,9)	41 (48,8)
<b>Zensiert</b>	21 (24,1)	43 (51,2)
Kein Ereignis [1]	5 (5,7)	19 (22,6)
Konventionelle Therapien [2]	9 (10,3)	16 (19,0)
Abbruch	0	0
Fehlende Bewertung	7 (8,0)	8 (9,5)

[1] Attacken, bei denen innerhalb von 12 Stunden keine Symptomverbesserung definiert als PGI-C „ein wenig besser“ eingetreten ist.

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="293 528 1169 592" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>[2] Attacken, bei denen vor Eintreten des Ereignisses innerhalb von 12 Stunden eine konventionelle Therapie angewendet wurde.</p> </div> <p>2) Die Auswertung der Ergebnisse der Studie KONFIDENT beruhen auf der FAS-Population. Das ist darin begründet, dass es sich um eine ereignisgesteuerte Studie handelt, in der Ereignisse, also Attacken, beobachtet werden. Dadurch unterscheiden sich Studien zu Akuttherapien zu Studien für LTP, welche dauerhaft die Auswirkungen auf einzelne Patienten untersuchen. Die FAS-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Attacke behandelt haben und berücksichtigt weiterhin nur die behandelten Attacken. Nicht-behandelte Attacken werden von der Auswertung ausgeschlossen, da diese keine Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikationen liefern und somit nicht relevant sind. Die ITT-Population schließt bei einer Patienten-bezogenen Studie alle randomisierten Patienten ein. Für Attacken-basierte Studien müssen hier jedoch nicht die einzelnen Patienten betrachtet werden, sondern die zu behandelten Attacken. Durch die Definition der FAS als „alle randomisierten Patienten, die während mindestens eines Zeitraums für ihre jeweilige qualifizierende HAE-Attacke das Studienmedikament erhalten haben“ wurden alle „qualifizierenden“ Attacken (alle mit dem Prüfpräparat</p>	

	<p>behandelten Attacken) in die Wirksamkeitsanalysen einbezogen. Dies ist für einen Attacken-basierten Ansatz die adäquate Vorgehensweise und die bestmögliche Annäherung an das ITT-Prinzip, welches in diesem Fall auf die behandelten Attacken angewendet werden muss.</p> <p>3) Der G-BA hat angemerkt, dass keine definierte Baseline identifiziert werden konnte. Dies hängt damit zusammen, dass die Baseline aufgrund des ereignisgesteuerten, also Attacken-abhängigen, Studiendesigns nicht mit einer bestimmten Studienvisiten oder dem Screening korreliert, wie bei Studien zur Untersuchung einer Langzeittherapie oder einer Patienten-bezogenen Behandlung und Auswertung der Fäll wäre. In der Studie KONFIDENT gibt es vielmehr für jedes neue Ereignis, also jede neue Attacke, eine eigene Baseline bezogen auf die jeweilige Attacke selbst. Diese war definiert, sofern nicht anders angegeben als die letzte nicht fehlende Bewertung, die vor oder am Tag der Einnahme der Studienmedikation erhoben wurde. So musste der Patienten anhand des PGI-S die Schwere zum Beginn der Attacke angeben und an den folgenden Zeitpunkten die Änderung der Schwere; die Schwere zum Beginn der Attackenbehandlung ist also die Baseline. Das Messinstrument PGI-C und dessen Auswertungen besitzen keine Baseline, da dieser die Veränderung der Attacke abfragt und die Veränderung zum Start der Attacke misst. Hier wird also nur angegeben, ob sich die Attacke unabhängig von der Ausgangsschwere der Attacke verändert hat.</p> <p>Zusammengefasst sieht KalVista das Studiendesign sowie die an Studiendesign angepasste, ereignisbezogene Auswertung als adäquat an, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden.</p>	
--	--	--

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21, 12-22	<p><b>Kommentar zur Anzahl der in der Studie behandelten Patienten und Attacken</b></p> <p><b>Zitat aus der Nutzenbewertung</b></p> <p><i>„Laut Studienbericht wurde die Studie beendet, nachdem die spezifizierte Anzahl von HAE-Attacken aufgetreten ist. Der SAP beschreibt abweichend, dass die Studie so geplant sei, dass 84 Personen die Studie beenden. Es schieden insgesamt 42 (38,2 %) von 110 Patientinnen und Patienten im FAS vorzeitig aus der Studie aus und hatten bis zum vorzeitigen Studienende weniger als 3 qualifizierende HAE-Attacken. In einem SAP, Version 2 vom 01.12.2023 wurden die Kriterien zur Qualifizierung von HAE-Attacken verändert, sodass mehr HAE-Attacken in die Auswertung eingehen konnten. Kurz darauf wurde die Studie aufgrund genügend aufgetretener HAE-Attacken beendet (letzte/r Patient/in, letzte Visite: 31. Dezember 2023). Der Zeitpunkt des Datenschnitts bzw. der Entscheidung zur Beendigung der Studie konnte nicht identifiziert werden.“</i></p> <p><b>Position von KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH</b></p> <p>Im Gegensatz zu Studien zur prophylaktischen Behandlung von HAE, bei denen die Anzahl der randomisierten Teilnehmer die</p>	

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>statistischen Ergebnisse bestimmt, ist in Studien zur Akutbehandlung die Anzahl der Attacken in jeder Behandlungsgruppe ausschlaggebend für die statistischen Ergebnisse. Die Studie KONFIDENT war eine Cross-Over-Studie mit einer erwarteten Anzahl von 84 Attacken pro Behandlungsgruppe und war somit von der Anzahl an Attacken abhängig. Die inhärente Herausforderung bei HAE, dessen Attacken episodisch auftreten, besteht darin, dass die Häufigkeit der Attacken zwischen den Patienten sowie auch bei einzelnen Patienten im Laufe der Zeit sehr unterschiedlich ist und durch individuelle Trigger beeinflusst wird. Um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, genügend Attacken in jedem Studienarm zu behandeln, wurden nur Patienten rekrutiert, die in den drei Monaten vor dem Screening mindestens zwei dokumentierte Attacken hatten. Nach der Randomisierung wurde jedoch festgestellt, dass mehrere Teilnehmer seltener Attacken erlitten als auf Basis ihrer Historie erwartet. Obwohl die Einschlusskriterien und die geschätzte Stichprobengröße des KONFIDENT-Protokolls auf den Erkenntnissen der Phase-2-Studie KVD900-201 mit Sebetralstat basierten, gab es mehrere Unterschiede im Studiendesign von KONFIDENT, die sich offenbar</p>	<p><u>Studiendauer</u></p> <p>Die Studie KONFIDENT wurde ereignisgesteuert durchgeführt. Gemäß Studienprotokoll war vorgesehen, dass jede randomisierte Person eine komplette Behandlungssequenz von drei verschiedenen Attacken absolviert und entsprechend mit 300 mg Sebetralstat, 600 mg Sebetralstat und Placebo behandelt wird. Dafür war laut Studienunterlagen zunächst geplant, dass 84 Personen jeweils alle drei Prüfpräparate erhalten, um die Studie zu beenden. Gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren wurde hingegen das Auftreten von mindestens 84 qualifizierenden Attacken pro Behandlung als Kriterium zur Beendigung der Studie herangezogen. Diese Mindestanzahl an qualifizierenden Attacken führte schließlich zur vorzeitigen Beendigung der Studie, und zwar unabhängig davon, ob die behandelten Personen die komplette Behandlungssequenz absolviert hatten oder nicht. Die Auswertung im Studienbericht wurde durchgeführt nachdem 264 qualifizierende HAE-Attacken aufgetreten waren, unabhängig von der jeweiligen Person sowie Behandlungssequenz. Zu diesem Zeitpunkt schieden insgesamt 42 von den 110 behandelten Personen (knapp 40 %) vorzeitig aus der Studie aus, die weniger als</p>

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf die Attackenrate in der Studienpopulation auswirkten, darunter die Ausweitung auf eine große Anzahl neuer klinischer Studienzentren in weiteren Ländern, die Einbeziehung von Jugendlichen und die Einbeziehung von Patienten, die eine LTP erhielten. Als Reaktion darauf und um sicherzustellen, dass die Studie eine ausreichende Anzahl von Attacken pro Behandlungsarm erreichte, wurden mehr Patienten randomisiert als ursprünglich geplant. Das Screening wurde beendet, nachdem Prognosen ergaben, dass eine ausreichende Anzahl behandelter Attacken pro Behandlungsarm aus der Studienpopulation erfasst werden würde. Darüber hinaus waren die Screening-Raten gegen Ende der Studie höher. Patienten, die sich dem Screening bereits unterzogen hatten, durften bei Eignung in die Studie aufgenommen werden, da es als unethisch angesehen wurde, Patienten auszuschließen, die das Screening abgeschlossen hatten.</p> <p>Wenn die Anzahl der Patienten in einer ereignisgesteuerten Studie erhöht wird, <b>in der die Ereignisse unabhängig von der Anzahl der rekrutierten Patienten sind, hat dies operative Auswirkungen, führt jedoch nicht zu Verzerrungen oder Beeinträchtigungen der Integrität der Studie.</b> Nur qualifizierende Attacken wurden in die</p>	<p>3 qualifizierende Attacken hatten und somit die per Randomisierung zugeteilte Behandlungssequenz nicht bis zum Ende absolvieren konnten.</p> <p>Wie lange die Patientinnen und Patienten in der Studie insgesamt beobachtet wurden, ist nicht bekannt.</p> <p>Es bestehen weiterhin Unsicherheiten hinsichtlich der insgesamt aufgetretenen (und nicht berücksichtigten) HAE-Attacken, zur Beobachtungszeit (Studiendauer insgesamt sowie in Auswertungen) sowie zu den Zensierungsgründen bei den Responderanalysen. Über mögliche Periodeneffekte liegen weiterhin keine Informationen vor. Über verabreichte Begleitmedikationen sowie Folgetherapien konnten im Stellungnahmeverfahren keine weiteren Informationen zu den bereits vorgelegten Auswertungen identifiziert werden.</p>

Analyse einbezogen, also auch nur die Patienten, die eine solche qualifizierte Attacke hatten. Nicht qualifizierte Attacken, und somit auch diese Patienten, wurden nicht in die Analyse einbezogen.

Die erhöhte Anzahl der aufgenommenen Patienten, um eine ausreichende Anzahl an Attacken pro Studienarm zu behandeln, hatte keinen Einfluss auf das insgesamt erwartete Risiko, z. B. die Exposition gegenüber Sebetralstat, das Risiko-Nutzen-Profil der Studie oder die Integrität der Studie. Die Änderung der Anzahl der eingeschlossenen Patienten wurde vor Database-Lock in einer Notiz im TMF vom 8. November 2023 dokumentiert.

Es ist zu betonen, dass aufgrund des Cross-Over-Designs und der Attacken-bezogenen Auswertung der Fokus der Studie auf der Anzahl der behandelten Attacken lag. Die Aussage im Studienprotokoll, dass mindestens 84 Patienten pro Behandlungsarm behandelt werden müssen, bezieht sich das nicht auf die einzelnen Personen, sondern auf die Patientenergebnisse, die HAE-Attacken. Die Berechnung der Stichprobengröße ist basiert auf der Anzahl der behandelten Attacken pro Behandlungsarm (anstelle von behandelten Patienten)

Aus diesen Gründen wurde die Studie so geplant, dass in jeder Behandlungsgruppe in etwa 84 Attacken behandelt wurden. Daher wurde die Studie ereignisgesteuert auf Grundlage von 252 qualifizierten Attacken, was ca. 84 Attacken pro Behandlungsarm entspricht, beendet. Dies wurde so auch im SAP v2.0 vom 01. Dezember 2023 festgehalten.

In Abschnitt 17.1 der Protokollversion 1.0 wird die erforderliche Stichprobengröße als ausreichend beschrieben, „wenn jede Behandlungsgruppe 84 Patienten umfasst“. Dies bedeutet nicht, dass jede Behandlungsgruppe aus denselben 84 Patienten bestehen

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>muss, sondern dass pro Behandlungsgruppe 84 Patientenergebnisse (d. h. Attacken) auftreten müssen. Somit war das Äquivalent von 84 Patienten, die alle 3 Behandlungsarme abgeschlossen haben (d. h. 84 Attacken pro Behandlungsgruppe = 252 Attacken), das Ziel für die Beendigung der Studie. Synonym wurden folgende Begriffe verwendet: 84 Teilnehmer, die die Studie abgeschlossen haben, 84 Patienten pro Behandlungsgruppe, 84 Patientenergebnisse pro Behandlungsgruppe, 84 Attacken pro Behandlungsgruppe oder insgesamt 252 Attacken.</p> <p>Die Anzahl der Ereignisse war ausschlaggebend für die Wahl der statistischen Analyseverfahren für diese Studie und führte zur ereignisbedingten Beendigung der Studie. Eine Klarstellung hierzu erfolgte in der Protokollversion 4 (vom 26. April 2023), in der auf Grundlage des Feedbacks der Aufsichtsbehörden mehrere Aktualisierungen vorgenommen wurden, darunter die Klarstellung der FAS-Population als „...alle randomisierten Patienten, die mindestens einer Periode das Studienmedikament für einen entsprechenden qualifizierenden HAE-Angriff erhalten“ (d. h. alle Patienten mit einer qualifizierenden Attacke).</p>	
S. 37, 25ff.	<b>Kommentar zu der Definition der qualifizierenden und geeigneten Attacken sowie den SAP-Anpassungen</b>	

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21 17ff.	<p><b>Zitat aus der Nutzenbewertung</b></p> <p><i>„Für die Auswertungen wurden „qualifizierende HAE-Attacken“ herangezogen. Es ist unklar, welche Kriterien zur Qualifizierung einer HAE-Attacke herangezogen worden sind und welche „geeigneten“ HAE-Attacken in die Auswertung als „qualifizierende“ HAE-Attacken eingingen.“</i></p> <p><i>„In einem SAP, Version 2 vom 01.12.2023 wurden die Kriterien zur Qualifizierung von HAE-Attacken verändert, sodass mehr HAE-Attacken in die Auswertung eingehen konnten.“</i></p> <p><b>Position von KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH</b></p> <p>In der ersten Version des SAP war die Definition der qualifizierenden Attacke stark eingeschränkt: “A qualifying HAE attack is defined as an IMP-treated HAE attack with 2 or more consecutive PGI-C assessments on or before the 14-hour post-baseline assessment, or</p>	<p><u>Auswertungsstrategie</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte nicht im herkömmlichen Sinne auf Basis der randomisierten Patientinnen und Patienten, sondern auf Basis der mit der Studienmedikation behandelten HAE-Attacken. Gemäß Studienprotokoll mussten die HAE-Attacken zunächst als „geeignete Attacken“<sup>10</sup> eingestuft worden sein, um mit der Studienmedikation behandelt werden zu können. Jedoch wurden während des Studienverlaufs mit der SAP-Version 2 vom</p>

<sup>10</sup>Folgende Kriterien u. a. mussten für die Definition einer „geeigneten Attacke“ erfüllt sein: - keine schwere laryngeale Attacke; - der Beginn der Attacke musste identifizierbar sein; - eine Auswaschphase von mindestens 48 Stunden musste zwischen der Behandlung mit der konventionellen Bedarfsmedikation oder Studienmedikation eingehalten werden; weitere Kriterien siehe Nutzenbewertung, Kapitel 2.2.

<p>an IMP-treated HAE attack that was treated with a conventional medication on or before the 12-hours post-baseline”.</p> <p>Gemäß Protokoll v4 muss eine HAE-Attacke die folgenden Kriterien erfüllen, damit sie eine „geeignete“ Attacke war, also für eine Behandlung mit der Prüfmedikation in Frage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Attacke ist keine schwere Larynxattacke</li> <li>• Der Patient muss in der Lage sein, den Zeitpunkt des Beginns der Attacke zu bestimmen</li> <li>• Seit der letzten Anwendung einer konventionellen Akutbehandlung oder Prüfmedikation zur Behandlung einer HAE-Attacke sind mindestens 48 Stunden vergangen</li> <li>• Der Patient muss in der Lage sein, mindestens die ersten 4 Stunden der eDiary-Bewertungen nach der ersten Verabreichung der Prüfmedikation durchzuführen.</li> <li>• Für die vorherige behandelbare Attacke wurde eine Post-Attacke Fernvisite nach der Attacke durchgeführt (gilt nur für die behandelbaren Attacken 2 und 3)</li> </ul> <p>Wenn die Attacke nicht für eine Behandlung mit Prüfmedikation in Frage kam, also keine geeignete Attacke war, wurden die Patienten angewiesen, ihre herkömmlichen Medikamente zur Behandlung der Attacke außerhalb des Rahmens der Studie zu verwenden.</p> <p>Gemäß SAP v2 vom 1. Dezember 2023, Abschnitt 5.8: „Eine qualifizierte HAE-Attacke ist definiert als ein mit IMP behandelte HAE-Attacke. Alle Wirksamkeitsanalysen umfassen nur qualifizierte HAE-Attacken.“</p> <p>Mit der Änderung in SAP v2 wurden alle mit Prüfmedikation behandelten HAE-Attacken in die Auswertung einbezogen. Diese Änderung erfolgte unter streng verblindeten Bedingungen, und die verwendete Attacken-basierte Analyse entspricht dem ITT-Prinzip,</p>	<p>1. Dezember 2023 weitere Kriterien für die Charakterisierung von Attacken festgelegt, die zur Aufnahme in die Auswertungen qualifizieren würden. Nur diejenigen geeigneten Attacken, die tatsächlich mit der Studienmedikation behandelt worden waren, wurden als „qualifizierende Attacken“ eingestuft. Entsprechend wurden nur „qualifizierende Attacken“ dokumentiert und für die Auswertung berücksichtigt. Demzufolge liegen keine Angaben darüber vor, wie viele randomisierte Personen während der Studie eine HAE-Attacke hatten, die zwar geeignet war, um mit der Studienmedikation behandelt zu werden, jedoch keine Studienmedikation zur Behandlung ihrer Attacke erhielten. Insofern können keine Angaben darüber gemacht werden, wie viele geeignete HAE-Attacken tatsächlich in der Studie aufgetreten sind. Ebenso liegen keine Angaben darüber vor, wie viele HAE-Attacken aufgetreten sind, bei denen nicht alle Kriterien der Definition einer „geeigneten Attacke“ erfüllt waren.</p> <p>Für die Auswertung wurden insgesamt 264 qualifizierende HAE-Attacken berücksichtigt, davon wurden 87 Attacken mit der zulassungskonformen 300 mg Sebetralstat-Dosierung und 84 mit Placebo behandelt.</p>
--	--

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>indem alle beobachteten IMP-behandelten Attacken berücksichtigt wurden.</p> <p>Alle qualifizierenden Attacken müssen somit per Definition die Kriterien für eine geeignete Attacke erfüllen, da nur solche mit der Studienmedikation behandelt werden durften.</p>	
<p>S. 19 15 ff.</p> <p>S. 43 38 ff.</p> <p>S. 44 3-6</p>	<p><b>Kommentar zur Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) in der Studie KONFIDENT</b></p> <p><b>Zitat aus der Nutzenbewertung</b></p> <p>1) <i>„Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.“</i></p> <p>2) <i>„Zur Klassifizierung der schweren UE wurde keine Klassifizierung nach CTCAE vorgenommen, sondern nach der „Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials“, welche nach Grad 1 (mild) bis Grad 4 (potentiell lebensgefährdend) klassifiziert. Die Methodik zur Einordnung der UE als „schwere UE“ ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar.“</i></p>	

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>3) „Der EPAR führt zur Sicherheit aus, dass während der gesamten Studiendauer pro teilnehmender Person insgesamt ein Tag Exposition mit der Studienmedikation besteht (aufgrund der Verabreichung bei akuten HAE-Attacken) und dies nicht ausreichend sei für den Vergleich von kontrollierten Daten für eine Sicherheitsauswertung. Es hätte eine längere Nachbeobachtungsdauer sowie eine höhere Anzahl an HAE-Attacken, die mit der fachinformationskonformen Intervention behandelt worden sind, bedurft.“</p> <p>4) „Es wurden Auswertungsfenster spezifiziert, in denen die Erhebung der UE durchgeführt werden sollte. Inwiefern UE außerhalb von diesen Auswertungsfenstern erhoben worden sind, kann insbesondere für UE nicht abschließend bewertet werden. Eine Nachbeobachtungszeit von UE für 48 Stunden erscheint recht kurz.“</p> <p><b>Position von KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH</b></p> <p>Zu 1)</p> <p>Es gibt wenige Begleiterkrankungen, die bei Patienten mit HAE etwas häufiger vorkommen als in der Allgemeinbevölkerung. Diese Begleiterkrankungen stehen jedoch nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung HAE, also dem genetisch bedingten C1-Inhibitor-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

<p>Defizit. Die daraus resultierenden HAE-Attacken sind die Manifestierung der Erkrankung. Daher gibt es keine anderen Ereignisse der Grunderkrankung und es wurden keine krankheitsbezogenen Ereignisse mit den UE erfasst. Anders als bei der Langzeitprophylaxe ist bei der Betrachtung von Attacken in einem Attacken-basierten Ansatz das Auftreten von HAE-Attacken Grundvoraussetzung für den Beginn des Beobachtungszeitraums, HAE-Attacken sowie die dazugehörigen Symptome wurden in der Studie KONFIDENT dementsprechend <u>nicht</u> als UE erfasst. Nur wenn HAE zu einer Hospitalisierung geführt hat (z. B. durch eine laryngeale Attacke) bzw. es sich um ein SUE handelte, wurden diese als UE gewertet. Eine Doppelbetrachtung von Symptomen der HAE-Attacke als UE ist somit ausgeschlossen.</p> <p>Zu 2)</p> <p>In der Studie KONFIDENT wurden schwere UE anhand der „Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials“ klassifiziert. Dies fand in Absprache und Anforderung mit der FDA statt. Die in der Studie verwendete Skala wurde gewählt, da es sich bei HAE-Patienten um ansonsten vollkommen gesunde Menschen handelt, wenn sie keine Attacke haben. Daher eignet sich gewählte Klassifizierung zur Erhebung schwerer UEs bei HAE-Patienten deutlich mehr als die Skala CTCAE, die für die Erhebung von Patienten onkologischer Erkrankungen entwickelt wurde. Die in der Studie KONFIDENT verwendete Klassifizierung folgt außerdem den Standards klinischer Studien.</p> <p>Aus diesen Gründen sieht KalVista die Klassifizierung anhand der „Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
--	---

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials” als geeignet an, um schwere UE bei HAE-Patienten zu erfassen.</p> <p>Zu 3)</p> <p>Ergänzend zum vom G-BA aufgeführten Abschnitt des EPAR hat die EMA zusätzlich erwähnt, dass zwar für die 300 mg Dosis nur begrenzte Daten vorliegen, dass es jedoch für die 600 mg Dosis zusätzliche Sicherheitsdaten nicht nur durch die Studie KONFIDENT, sondern auch durch die OLE KONFIDENT-S vorliegen. Diese Daten werden als wertvolle unterstützende Daten angesehen, da diese der laut Fachinformation höchsten empfohlenen Tagesdosis von Sebetralstat entspricht.</p> <p>KalVista stimmt der Sicht der EMA zu. Die Studie KONFIDENT-S ist geeignet, um unterstützend zu zeigen, dass die in der pivotalen Studie KONFIDENT generierten Sicherheitsdaten auch bei wiederholter Gabe sogar mit höherer Dosis valide sind und Sebetralstat sicher ist.</p> <p>Zu 4)</p> <p>Die Nachbeobachtungszeit der <i>on-treatment</i> unerwünschten Ereignisse (UE) in der Studie KONFIDENT, welche sich auf die UE nach Einnahme der Studienmedikation fokussieren, sowie der Zeitraum,</p>	<p>Es wird festgestellt, dass die vorzeitige Beendigung der Studie von der Zulassungsbehörde (EMA) kritisch angemerkt wurde. Dadurch wurden von den zunächst vorgesehenen 84 Personen lediglich 68 Patientinnen und Patienten mit allen zugewiesenen Prüfpräparaten behandelt. Darüber hinaus war aufgrund des Cross-over-Studiendesigns und wegen der geringen Anzahl an aufgetretenen HAE-Attacken sowie der zu kurzen Expositionsdauer gegenüber Sebetralstat eine lange Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten unter der zulassungskonformen Sebetralstat-Dosierung nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der zwischen zwei qualifizierten Attacken liegen musste, wurde als 48 h festgelegt. Dies beruht auf der sehr kurzen Halbwertszeit von Sebetralstat von 3,7 h sowie dem metrischen Mittel der scheinbaren Clearance (Cl/F) von 38,5 l/h. [29]. Dadurch werden mögliche Carry-Over-Effekte verhindert und der bestmögliche Zeitraum, um UE aufzuzeichnen, die mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehen, identifiziert. Das 48-Stunden-Analysefenster stellt mehr als 5 Halbwertszeiten von Sebetralstat dar, folglich hätte Sebetralstat nach diesem Zeitpunkt, wenn überhaupt nur noch sehr geringe Auswirkungen auf den Körper. Darüber hinaus ergibt die Auswertung der Zeit zwischen den behandelten Attacken einen Zeitraum von im Median mindestens 22 Tagen (Tabelle 1). Damit war die reale Zeit zwischen den Behandlungen sogar deutlich länger als die notwendigen 48 h.</p> <p>Auch nach erster Einschätzung der externen Bewertungsgruppe des <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) sind 48 h ausreichend, um einen Carry-Over-Effekt zu verhindern und folglich auch, um alle mit der Studienmedikation zusammenhängenden Effekte zu beobachten [30].</p> <p>Zusätzlich zu den <i>on-treatment</i> UE, die sich auf die 48 h nach Einnahme der Studienmedikation fokussieren, wurden alle UE, die</p>	<p>Insgesamt wurden keine Auswertungen zu den Sicherheitsendpunkten eingereicht, die sowohl die Verbundenheit der Daten adäquat berücksichtigen, als auch das 2x2-Cross-over-Design auf Personenebene einbeziehen. Zudem liegen keine Angaben über die mediane Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch die Art der Erhebung der Sicherheitsendpunkte, die an eine stattgefundene HAE-Attacke gekoppelt war. Aufgrund dessen kann eine fehlende Berichterstattung von Beobachtungszeiten bei Personen ohne qualifizierende Attacken nicht sicher ausgeschlossen werden.</p>

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Studienzeitraum aufgetreten sind, erfasst und im Dossier dargestellt. Auch bei diesen UE zeigen sich keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Sebetralstat und Placebo, was die gute Sicherheit und Verträglichkeit von Sebetralstat unterstreicht.</p> <p>Somit wurden in der Studie KONFIDENT UE erhoben, die sowohl Attacken-spezifisch berichtet wurden als auch solche, die über den gesamten Studienzeitraum aufgetreten sind. Die Sicherheits-ergebnisse waren konsistent. Auch die OLE KONFIDENT-S bestätigt die gute Wirksamkeit und Sicherheit von Sebetralstat.</p> <p>Aus diesem Grund hält KalVista die in der Studie KONFIDENT auf 48 h festgelegte Nachbeobachtungszeit für ausreichend und zielführend, um alle Therapieeffekte sowie mit der Studienmedikation zusammenhängende UE festzuhalten.</p>	
S. 39 4-7	<p><b>Kommentar zur den Baselinecharakteristika in der Studie KONFIDENT</b></p> <p><b>Zitat aus der Nutzenbewertung</b></p> <p><i>„Eine Darstellung der Baselinecharakteristika auf Basis der Behandlungsgruppen konnte nicht identifiziert werden, sodass die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen auf dieser Auswertungsebene nicht bewertet werden kann.“</i></p>	

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Position von KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH</b></p> <p>Der G-BA merkt an, dass die Baselinecharakteristka der Studie KONFIDENT in den Studienunterlagen sowie im Nutzendossier anhand der Behandlungssequenz und nicht der Behandlungsgruppe (Studienmedikation) dargestellt wurde. Dies hängt mit dem Attacken-bezogenen Studiendesign zusammen. Durch dieses Studiendesign haben die Patienten bis zu 3 HAE-Attacken mit unterschiedlichen Interventionen behandelt. Daher würden ein und derselbe Patient mehrfach in den Baselinecharakteristika auftauchen, wenn diese nach Studienmedikation getrennt dargestellt worden wäre. Demographische Baselinecharakteristika beziehen sich jedoch auf die einzelnen Patienten und nicht die Attacken. Daher wurden diese Charakteristika anhand der Behandlungssequenzen, in denen jeder Patient nur einmal vorkommt, gelistet. Durch das Randomisieren in verschiedene Behandlungssequenzen mit vergleichbaren Patientencharakteristika wurde gewährleistet, dass trotz Attacken-basierter Auswertung die Baseline Charakteristika der dazugehörenden Patienten zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar waren. Denn so blieben die Patientencharakteristika gleichverteilt, auch wenn manche Patienten z. B. ihre dritte HAE-Attacke nicht behandelt haben. Diese</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Herangehensweise wurde auch von den Zulassungsbehörden akzeptiert.	

<p>S. 24, 25 ff.</p>	<p><b>Kommentar zur größeren Gewichtung früherer Zeitpunkte in der Sensitivitätsanalyse</b></p> <p><b>Zitat aus der Nutzenbewertung</b></p> <p><i>„Weiterhin gewichtet der herangezogene „Gehan’s Generalized Wilcoxon Test“ frühe Ereignisse höher als später aufgetretene (...)“</i></p> <p><b>Position von KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH</b></p> <p>HAE-Attacken werden durch verschiedenste Trigger ausgelöst und manifestieren sich in den für HAE typischen Schwellungen [31]. Ohne Behandlung nehmen die Schwellungen typischerweise über 24 h bis 48 h hinweg zu. Danach werden die Schwellungen durch den Körper selbst wieder abgebaut. Studien haben gezeigt, dass eine Korrelation zwischen der Zeit bis zur Behandlung einer HAE-Attacke und deren Schwere besteht. Je länger ein Patient seine Attacke nicht behandelt, desto länger kann die Schwellung zunehmen und desto schwerer wird diese [15, 32]. Gleichzeitig dauert die Attacke und damit auch das Auflösen einer Schwellung länger, je schwerer sie ist [15]. Alle aktuell verfügbaren HAE-Akuttherapien führen zu einer Hemmung bzw. Minderung der überschießenden Bradykinin-Produktion, welche die Ursache der erhöhten Gefäßpermeabilität und damit der Ödembildung ist [33, 34]. Dies führt dazu, dass sich die Schwellung nicht weiter verstärken kann. Die Auflösung der Schwellung findet dann jedoch, wie auch ohne Behandlung, durch den Körper selbst statt. Daher empfehlen die Leitlinien eine schnellstmögliche Behandlung jeder HAE-Attacke, da nur so eine Attacke schnell unter Kontrolle gebracht wird und die Lebensqualität des Patienten sich schnell normalisieren kann [1, 35].</p> <p>Aus diesem Grund wurde bei den für das Nutzendossier durchgeführten Auswertungen zur Studie KONFIDENT eine</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
--------------------------	---	--

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>besondere Gewichtung auf die frühen Zeitpunkte im Attackenverlauf gelegt. Je früher die Wirkung der Behandlung eintritt, desto wahrscheinlicher ist es, dass die HAE-Attacke nicht an Schwere zunimmt und sich schnell wieder auflöst. Ab dem Zeitpunkt des Einsetzens der Verbesserung ist der Verlauf nicht mehr unbedingt auf die Studienmedikation, sondern den körpereigenen Abbau der Schwellung zurückzuführen.</p> <p>Daher ist die höhere Gewichtung von früheren Zeitpunkten aus Sicht von KalVista adäquat, um die Wirkung einer Prüfmedikation zur akuten Behandlung einer Attacke zu dokumentieren und den Attackenverlauf optimal abzubilden; damit ist die gewählte Methodik valide.</p>	

<p>S. 39, 21-36</p>	<p><b>Kommentar zum Verzerrungspotential der Studie KONFIDENT</b></p> <p><b>Zitat aus der Nutzenbewertung</b></p> <p><i>„Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird aufgrund mehrerer Aspekte als hoch bewertet. Es ist unklar, ob die Verblindung im Verlauf einer HAE-Attacke durch fehlende Wirksamkeit aufgehoben sein könnte, da jede teilnehmende Person durch ihre konventionelle Bedarfsmedikation Kenntnis davon haben müsste, wie schnell eine Wirkung des Medikaments eintreten könne. Die Behandlung der Attacke sollte schnellstmöglich nach ihrem Auftreten begonnen werden. Es ist unklar, weshalb die Zeit bis zur ersten Einnahme einer Studienmedikation in der Placebogruppe länger dauerte (im Median 35 Minuten im Interventionsarm und 51 Minuten in der Placebogruppe).“</i></p> <p><b>Position von KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH</b></p> <p>Der G-BA schätzt das Verzerrungspotential der Studie als hoch ein, da die Verblindung aufgrund folgender Punkte nicht sicher sei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Da Patienten schon andere Akuttherapien kennen, seien sie mit der Wirkung vertraut</li> <li>b) Unklarheit, warum die Zeit bis zur Einnahme der Studienmedikation zwischen der Sebetralstatgruppe und der Kontrollgruppe nicht gleich ist</li> <li>c) Unklarheiten bei der Auswertungsstrategie</li> </ul> <p>Das Studiendesign der Studie KONFIDENT wurde gewählt, um eine größtmögliche Verblindung der Patienten zu ermöglichen. Zum einen wurde Placebo als Vergleichstherapie gewählt, da es sich bei allen anderen verfügbaren Akuttherapien um parenteral verabreichte Arzneimittel handelt. Um diese mit Sebetralstat zu vergleichen, hätten die Patienten jede Attacke sowohl mit einer</p>	<p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Aufgrund des Cross-over-Designs der Studie KONFIDENT sowie methodischer Limitationen bei der Durchführung und Auswertung der Studie ergeben sich wesentliche Unsicherheiten, die die Aussagekraft der Nachweise insgesamt einschränken.</p> <p>In der Studie wurden ausschließlich die mit der Studienmedikation behandelten „qualifizierenden“ Attacken dokumentiert und ausgewertet, nicht jedoch die Gesamtzahl an aufgetretenen HAE-Attacken. Es können daher keine Aussagen darüber gemacht werden, wie viele Attacken von den insgesamt aufgetretenen Attacken tatsächlich behandelt wurden. Ein weiterer Kritikpunkt ist die fehlende Angabe über die genaue Beobachtungszeit der</p>
-------------------------	---	--

<p>Filmtablette als auch mit einer Injektion behandeln müssen. Einerseits führt die parenterale Verabreichung, wie einige Studien gezeigt haben, dazu, dass die Patienten die Behandlung ihrer Attacke herauszögern [15, 32]. Somit hätte nicht ausgeschlossen werden können, dass die HAE-Attacken der Studie nicht leitlinienkonform behandelt werden würden. Hinzukommt, dass viele der parenteralen Akuttherapien, insbesondere Icatibant, fast immer mit starken Nebenwirkungen wie Schmerzen an der Einstichstelle einher gehen, was ein direkter Hinweis für die Patienten gewesen wäre, mit welcher Therapie sie ihre Attacke behandelt haben.</p> <p>Zum anderen wurde das Cross-Over-Design gewählt, um zu verhindern, dass die Patienten im Verlauf der Studie realisieren, dass sie Placebo erhalten. Denn je öfter die Patienten eine Attacke mit Placebo behandeln, desto offensichtlicher wird es, wenn die Attacke länger anhält und sich der Placeboeffekt reduziert.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung stellt der G-BA darüber hinaus die Annahme auf, dass HAE-Patienten regelhaft auch vor der Studie Akuttherapien verwendet haben, weshalb sie wüssten, wie schnell die Wirkung des Medikaments eintritt und deshalb erkennen würden, wenn sie Placebo eingenommen haben. Bei dieser These müssen jedoch weitere Faktoren berücksichtigt werden.</p> <p>Einerseits wird der Placeboeffekt nicht mitberücksichtigt, durch den Patienten oft besonders anfangs eine Behandlung positiver einschätzen und sich besser fühlen, als es schlussendlich pharmakologisch der Fall war. Die Patienten wussten im Studienverlauf nicht, welche Attacke mit Placebo und welche mit Sebetralstat behandelt wurde. Daher ist davon auszugehen, dass immer auch ein Placeboeffekt aufgetreten ist. In Kombination mit dem Cross-Over-Design ist es so für den Patienten schwieriger</p>	<p>eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Darüber hinaus ist der vorzeitige Abbruch der Studie durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht nachvollziehbar, der dazu führte, dass ein relevanter Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten die vollständige Behandlungssequenz mit den vorgesehenen drei Prüfpräparaten nicht bis zum Ende absolvieren konnte.</p> <p>Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist ebenfalls eingeschränkt. Zwar konnten die Patientinnen und Patienten eine konventionelle Therapie mit C1 INH, Icatibant und Ecallantid zur Behandlung der HAE-Attacken erhalten, jedoch nur unter vorab definierten Bedingungen. Die Einnahme einer konventionellen Therapie führte zudem automatisch zu einem Ausschluss der Personen von den Auswertungen. Dies entspricht nicht dem derzeit anerkannten Versorgungsstandard in der Therapie zur Akutbehandlung von HAE-Attacken.</p> <p>Unter Berücksichtigung der festgestellten Limitationen und angesichts des hohen Verzerrungspotentials der Studie wird die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>
--	--

einzuschätzen, wann er Placebo erhalten hat. Darüber hinaus behandeln die Patienten ihre Attacken im Alltag oft nicht leitlinienkonform. Durch die unangenehme parenterale Verabreichungsform, die oft mit schmerzhaften Nebenwirkungen einhergeht und deren Anwendung oft schwer in den Alltag zu integrieren ist, zögern viele Patienten die Behandlung ihrer Attacke über Stunden hinaus oder behandeln sie gar nicht. So nimmt auch die Schwere der Attacke weiter zu und auch das Auflösen der Schwellung dauert länger. Damit lässt sich auch die Wirkung und der Wirkeintritt schwer mit den in der Studie KONFIDENT behandelten Attacken vergleichen, welche schnellstmöglich behandelt werden sollten und aufgrund der oralen Darreichungsform auch schnell behandelt werden konnten, bevor sie unkontrolliert an Schwere zunehmen konnten. Dies ist für die Patienten ein wesentlicher Unterschied und stellt dementsprechend auch eine Neuerung in ihrer Akutbehandlung dar, die ausschließt, dass Patienten in der Studie KONFIDENT aufgrund vorheriger Erfahrung mit Akuttherapie bereits abschätzen könnten, ob sie Placebo oder einen aktiven Wirkstoff erhalten.

Wie vom G-BA angemerkt lag die Zeit bis zur Einnahme der Studienmedikation in der Studie KONFIDENT bei Placebo im Median bei 51 min und bei der zulassungskonformen Dosis von Sebetralstat (300 mg) bei 35 min. Den Studienunterlagen kann entnommen werden, dass die Zeit bis zur Einnahme der Studienmedikation in der zweiten Sebetralstatgruppe (600 mg), welche aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurde, bei 41 min lag. Damit liegt die Zeit bis zur Einnahme der Studienmedikation in allen Gruppen in einem ähnlichen Bereich. Es ist ersichtlich, dass die Abweichungen nicht auf unterschiedliche Behandlungen zurückzuführen sind, sondern

zufällig auftreten. Bei Sebetralstat handelt es sich um eine Akuttherapie von HAE-Attacken, welche sehr variabel und unvorhersehbar auftreten. Daher kann es keine festgelegte Zeitspanne geben, in der die Attacke behandelt wird. Dies sollte schnellstmöglich geschehen. Wie schnell eine Attacke behandelt werden kann, hängt von den Lebensumständen der Patienten zum Zeitpunkt des Eintretens der Attacke ab. Beispielsweise kann sich der Start einer Attacke am Arbeitsplatz oder beim Autofahren, wenn man nicht nach seinen Medikamenten suchen kann, bemerkbar machen. Solche Umstände sind nicht kontrollierbar und führen dazu, dass es kleinere Schwankungen bei der Zeit bis zur Einnahme der Medikation geben kann. Darüber hinaus waren die in der Studie verwendeten Tabletten in Aussehen und Geschmack ähnlich, so dass die Patienten bei Einnahme nicht wissen konnten, womit sie ihre Attacke behandeln. Daher haben Patienten die Einnahme auch nicht herausgezögert, weil sie wussten, welche Medikation sie einnehmen. Alles in allem schätzt KalVista daher die Zeit bis zur Einnahme der Medikation, besonders unter weiterer Berücksichtigung der 600 mg Dosierungsgruppe, als hinreichend ähnlich ein, um nicht von einer möglichen Verzerrung auszugehen.

Zusammenfassend ist aus Sicht von KalVista von keinem hohen Verzerrungspotential der Studie KONFIDENT auszugehen. Im Gegenteil, es wurde durch die Wahl des Studiendesigns sichergestellt, dass die Verblindung gewährleistet ist. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten merken konnten, ob sie Placebo oder Sebetralstat eingenommen haben, ist gering. Daher sind die Patienten aus den aufgeführten Gründen ausreichend verblindet.



## Literaturverzeichnis

1. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansoategui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. (2022): The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*; 77(7):1961–90.
2. Gower RG, Busse PJ, Aygören-Pürsün E, Barakat AJ, Caballero T, Davis-Lorton M, et al. (2011): Hereditary angioedema caused by c1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. *World Allergy Organ J*; 4(2 Suppl):S9–s21.
3. Ali MA, Borum ML (2014): Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know. *Clin Exp Gastroenterol*; 7:435–45.
4. Bork K, Anderson JT, Caballero T, Craig T, Johnston DT, Li HH, et al. (2021): Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol*; 17(1):40.
5. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. (2021): US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 9(1):132–50.e3.
6. Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, et al. (2021): Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 16(1):94.
7. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT (2010): The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*; 31(5):407–14.
8. Chong-Neto HJ (2023): A narrative review of recent literature of the quality of life in hereditary angioedema patients. *World Allergy Organ J*; 16(3):100758.
9. Mumneh N, Tick M, Borum M (2021): Angioedema with severe acute abdominal pain: Think of hereditary angioedema. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*; 45(4):101702.
10. Bork K, Hardt J, Witzke G (2012): Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*; 130(3):692–7.
11. Chuamanochan M, Phuprasertsak S, Weesasubpong P, Ruengorn C, Phosuya C, Awiphan R, et al. (2022): Benefits and Harms of Treatment and Preventive Interventions for Hereditary Angioedema: Protocol for a Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Genes (Basel)*; 13(5)
12. Bork K, Bernstein JA, Machnig T, Craig TJ (2016): Efficacy of Different Medical Therapies for the Treatment of Acute Laryngeal Attacks of Hereditary Angioedema due to C1-esterase Inhibitor Deficiency. *The Journal of Emergency Medicine*; 50(4):567–80.e1.
13. Longhurst HJ, Cancian M, Grivcheva-Panovska V, Koleilat M, Magerl M, Savic S, et al. (2024): Hereditary Angioedema Attacks in Patients Receiving Long-Term Prophylaxis: A Systematic Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*; 67:83–95.
14. Banerji A, Busse P, Christiansen SC, Li H, Lumry W, Davis-Lorton M, et al. (2015): Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. *Allergy Asthma Proc*; 36(3):213–7.
15. Betschel SD, Caballero T, Jones DH, Longhurst HJ, Manning M, van Kooten S, et al. (2024): The complexities of decision-making associated with on-demand treatment of hereditary angioedema (HAE) attacks. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*; 20(1):43.

16. CSL Behring GmbH (1979): BERINERT® 500/1500; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Pharming Group N.V. (2010): Ruconest® Fachinformation. Stand: Juli 2023 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Takeda Pharmaceuticals Intern. AG (2008): Firazyr® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Takeda Manufacturing Austria AG (2011): Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 04.09.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Burnette A, Anderson J, Longhurst H, van Kooten S, Heckmann M, Danese S, et al. (2023): Anxiety Associated With Parenteral On-demand Treatment For Hereditary Angioedema (HAE). URL: [https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/04/AAAAI\\_2023\\_AnxietyHAE\\_FINAL.pdf](https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/04/AAAAI_2023_AnxietyHAE_FINAL.pdf).
21. Craig T, Bernstein J, Longhurst H, Hao J, Smith M, Audhya P, et al. (2024): Correlation of Time to Treatment with Attack Duration in the Sebetralstat KONFIDENT Phase 3 Trial. [Zugriff: 04.09.2025]. URL: [https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2024/10/ACAAI-2024\\_KONFIDENT\\_Time-to-Treatment\\_Poster\\_FINAL\\_09Oct2024.pdf](https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2024/10/ACAAI-2024_KONFIDENT_Time-to-Treatment_Poster_FINAL_09Oct2024.pdf).
22. Farkas H, Riedl M, Aygören-Pürsün E, Lumry W, Zanichelli A, Hao J, et al. (2024): KONFIDENT-S Interim Analysis: Sebetralstat for HAE Attacks (Including Laryngeal). [Zugriff: 15.05.2025]. URL: [https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/04/Bradykinin\\_2024\\_KON-S.Oral\\_FINAL.pptx](https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/04/Bradykinin_2024_KON-S.Oral_FINAL.pptx).
23. Christiansen S, O'Connor M, Craig T, Radojicic C, Wedner HJ, Danese S, et al. (2024): On-demand treatment of hereditary angioedema attacks: Patient-reported utilization, barriers, and outcomes. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*;
24. Riedl MA, Farkas H, Aygören-Pürsün E, Psarros F, Soteres Daniel F, Staevska M, et al. (2024): Oral Sebetralstat for On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. *New England Journal of Medicine*; 391(1):32–43.
25. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Busse P, Caballero T, Cohn DM, et al. (2025): Anxiety Associated with HAE Attacks: Results from the Phase 3 KONFIDENT Trial of Oral Sebetralstat. [Zugriff: 03.06.2025]. URL: [https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/05/C1INH-2025\\_KONFIDENT-GA-NRS-Presentation\\_FINAL\\_23May2025.pptx](https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/05/C1INH-2025_KONFIDENT-GA-NRS-Presentation_FINAL_23May2025.pptx).
26. Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M (2017): Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. *Front Med (Lausanne)*; 4:212.
27. Caballero T, Maurer M, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Fabien V (2016): Triggers and Prodromal Symptoms of Angioedema Attacks in Patients With Hereditary Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*; 26(6):383–6.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Wissenschaftliche Ausarbeitung ausgewählter Aspekte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V [Zugriff: 03.02.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a25-13\\_generierung-und-auswertung-versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung-rapid-report\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a25-13_generierung-und-auswertung-versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung-rapid-report_v1-0.pdf).
29. KalVista Pharmaceuticals I. Ekterly 300 mg Filmtabletten. 2025.

30. National Institute For Health And Care Excellence (NICE) (2025): Draft guidance consultation - Sebetralstat for treating hereditary angioedema attacks in people 12 years and over. [Zugriff: 19.01.2026]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11334/documents/draft-guidance>.
31. Jean-Baptiste M, Itzler R, Prusty S, Supina D, Martin ML (2022): The symptom experience of hereditary angioedema (HAE) patients beyond HAE attacks: literature review and clinician interviews. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 17(1):232.
32. Betschel S (2025): Factors Contributing to Non-Compliance With On-Demand Treatment Guidelines in Hereditary Angioedema.
33. Riedl Marc A, Farkas H, Aygören-Pürsün E, Psarros F, Soteris Daniel F, Staevska M, et al. (2024): Oral Sebetralstat for On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. *New England Journal of Medicine*; 391(1):32–43.
34. Valerieva A, Longhurst HJ (2022): Treatment of hereditary angioedema-single or multiple pathways to the rescue. *Front Allergy*; 3:952233.
35. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. (2019): Leitlinie: Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. *Allergo Journal*; 28(1):31–47.

### 5.1.1 Ergänzende Analysen der KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Datum	27.02.2026
Stellungnahme zu	Sebetralstat (Ekterly®) im Anwendungsgebiet <i>„Symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren“</i> Vorgangsnummer: 2025-10-15-D-1248
Stellungnahme von	<i>KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorliegende Stellungnahme der KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH (im Folgenden KalVista) bezieht sich auf ergänzende Analysen, deren Nachreichung vom G-BA in der mündlichen Anhörung am 23.02.2026 angefragt wurde. Am Ende des Dokuments finden sich darüber hinaus die Zensierungsgründe der einzelnen Endpunkte und Zeitpunkte.</p> <p>Ein besonderer Fokus liegt bei der Auswertung der Studie KONFIDENT auf den frühen Auswertungszeitpunkten. Dies hängt mit dem Verlauf von HAE-Attacken zusammen. Die Schwellungen nehmen im Verlauf der Attacke zu, bis der Körper die Attacken, wenn nicht medikamentös behandelt, von selbst stoppen kann und nachfolgend abbaut. Gemäß HAE-Leitlinien sollte jede HAE-Attacke schnellstmöglich behandelt werden. Denn je früher die Wirkung der Behandlung eintritt, desto wahrscheinlicher ist es, dass die HAE-Attacke einen geringeren Schweregrad erreicht und sich schnell wieder auflöst. Ab dem Zeitpunkt des Wirkeintritts der Medikation und dem Stoppen des pathophysiologischen Mechanismus der Attacke wird der Verlauf der Auflösung vom körpereigenen Abbau der Schwellung getrieben.</p> <p>Aus Sicht von KalVista ist die zulassungsbegründende Cross-Over-Studie KONFIDENT sowie die für deren Auswertung gewählte Methodik aussagekräftig und valide, um in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden und einen Zusatznutzen sowie einen eindeutigen Wirksamkeitsnachweis zu ermöglichen. KalVista hält die gewählte Methodik im</p>	<p>Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme legt der pU Auswertungen auf HAE-Attackenebene sowie auf Personenebene (2x2-Cross-over-Design) vor, die die Verbundenheit der Daten adäquat berücksichtigen. Im Anschluss an die mündliche Anhörung reichte der pU Ereigniszeitanalysen in der nicht als bewertungsrelevant erachteten Population nach. Diese werden nicht berücksichtigt. Es konnten weder Patientencharakteristika auf HAE-Attackenebene noch für die Auswertung auf Personenebene identifiziert werden.</p>

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorliegenden Anwendungsgebiet vor dem Hintergrund der Untersuchung einer Aktuttherapie für die Behandlung von Attacken für adäquat und zielführend. Neu berechnete Sensitivitätsanalysen binärer Endpunkte, welche die Verbundenheit der Daten berücksichtigen, bestätigen die für den primären Endpunkt beschriebenen statistisch signifikanten Vorteile und somit die Aussagen der Primäranalyse. In der mündlichen Anhörung am 23.02.2026 hat der G-BA bestätigt, die mit der Stellungnahme eingereichten <i>binären</i> Berechnung als methodisch adäquat anzusehen, um die Patientenbezogenheit mit einzubeziehen und die Daten beurteilen zu können.</p> <p>KalVista hält es auf Basis der in der Anhörung diskutierten Punkte für angemessen, die Daten der im Dossier dargestellten Primäranalyse als valide und interpretierbar für die Ableitung des Zusatznutzens heranzunehmen und einen Zusatznutzen mit Ausmaß „beträchtlich“ abzuleiten.</p> <p><b>Ergänzende Ereigniszeitanalysen für die Studie KONFIDENT</b></p> <p>Bei den angeforderten Analysen handelt es sich nun um <i>Ereigniszeitanalysen</i>, analog zu den mit der Stellungnahme nachgereichten binären Auswertungen, welche die vom G-BA angemerkte Verbundenheit der Patienten adäquat mit einbeziehen.</p> <p>Das Hazard Ratio (HR) sowie die dazugehörigen Konfidenzintervalle (KI) und der p-Wert wurden anhand eines Proportional Hazard Modells berechnet. Hier wurden die Terme für Periode, Sequenz und Behandlung</p>	

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p>sowie Baseline, wenn diese vorlag, als fixe Effekte eingeschlossen. Der Patient wurde als zufälliger Effekt berücksichtigt.</p> <p><b>PGI-C</b></p> <p><b>Tabelle 15:</b> Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ innerhalb von 4 h, 8 h, 12 h und 24 h nach der ersten Administration</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zeit</th> <th>Sebetralstat (N = 87)</th> <th>Placebo (N = 84)</th> <th colspan="2">Effektschätzer</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>n (%)</th> <th>HR [95%- KI]</th> <th>p- Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Innerhalb von 4 h</td> <td>58 (66,7)</td> <td>33 (39,3)</td> <td>2,86 [1,72; 4,78]</td> <td>&lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Innerhalb von 8 h</td> <td>60 (69,0)</td> <td>40 (47,6)</td> <td>2,31 [1,46; 3,66]</td> <td>0,0004</td> </tr> <tr> <td>Innerhalb von 12 h</td> <td>66 (75,9)</td> <td>41 (48,8)</td> <td>2,67 [1,70; 4,18]</td> <td>&lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Innerhalb von 24 h</td> <td>69 (79,3)</td> <td>48 (57,1)</td> <td>2,26 [1,49; 3,44]</td> <td>0,0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>HR sowie die dazugehörigen KI und der p-Wert wurden mittels Proportional Hazard Modells berechnet. Hier wurden die Terme für Periode, Sequenz und Behandlung als fixe Effekte eingeschlossen. Der Patient wurde als zufälliger Effekt berücksichtigt. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis</p> <p>Innerhalb von 4 h wird bei 67 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Symptomverbesserung gemessen mittels PGI-C definiert als</p>					Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer		n (%)	n (%)	HR [95%- KI]	p- Wert	Innerhalb von 4 h	58 (66,7)	33 (39,3)	2,86 [1,72; 4,78]	< 0,0001	Innerhalb von 8 h	60 (69,0)	40 (47,6)	2,31 [1,46; 3,66]	0,0004	Innerhalb von 12 h	66 (75,9)	41 (48,8)	2,67 [1,70; 4,18]	< 0,0001	Innerhalb von 24 h	69 (79,3)	48 (57,1)	2,26 [1,49; 3,44]	0,0001
Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer																														
	n (%)	n (%)	HR [95%- KI]	p- Wert																													
Innerhalb von 4 h	58 (66,7)	33 (39,3)	2,86 [1,72; 4,78]	< 0,0001																													
Innerhalb von 8 h	60 (69,0)	40 (47,6)	2,31 [1,46; 3,66]	0,0004																													
Innerhalb von 12 h	66 (75,9)	41 (48,8)	2,67 [1,70; 4,18]	< 0,0001																													
Innerhalb von 24 h	69 (79,3)	48 (57,1)	2,26 [1,49; 3,44]	0,0001																													

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p>„ein wenig besser“ erreicht, gegenüber von 39 % der Attacken, die mit Placebo behandelt wurden. Es besteht ein erheblicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat (Tabelle 1). Dieser Vorteil zeigt sich über alle Zeitpunkte hinweg. Dieser ist mit den für das Nutzendossier durchgeführten Berechnungen vergleichbar und bestätigt die Validität und Heranziehbarkeit der primären Analyse zur Bestimmung des Zusatznutzens.</p> <p><b>PGI-S</b></p> <p><b>Tabelle 16:</b> Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr zu Baseline innerhalb von 12 h, 24 h oder 48 h nach der ersten Administration</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zeit</th> <th>Sebetralstat (N = 87)</th> <th>Placebo (N = 84)</th> <th colspan="2">Effektschätzer</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>n (%)</th> <th>HR [95%-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Innerhalb von 12 h</td> <td>44 (50,6)</td> <td>26 (31,0)</td> <td>2,53 [1,43; 4,47]</td> <td><b>0,0014</b></td> </tr> <tr> <td>Innerhalb von 24 h</td> <td>53 (60,9)</td> <td>36 (42,9)</td> <td>2,30 [1,40; 3,79]</td> <td><b>0,0010</b></td> </tr> <tr> <td>Innerhalb von 48 h</td> <td>54 (62,1)</td> <td>38 (45,2)</td> <td>2,20 [1,36; 3,58]</td> <td><b>0,0014</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>HR sowie die dazugehörigen KI und der p-Wert wurden mittels Proportional Hazard Modells berechnet. Hier wurden die Terme für Periode, Sequenz, Baseline</p>		Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer		n (%)	n (%)	HR [95%-KI]	p-Wert	Innerhalb von 12 h	44 (50,6)	26 (31,0)	2,53 [1,43; 4,47]	<b>0,0014</b>	Innerhalb von 24 h	53 (60,9)	36 (42,9)	2,30 [1,40; 3,79]	<b>0,0010</b>	Innerhalb von 48 h	54 (62,1)	38 (45,2)	2,20 [1,36; 3,58]	<b>0,0014</b>			
Zeit	Sebetralstat (N = 87)		Placebo (N = 84)	Effektschätzer																								
	n (%)	n (%)	HR [95%-KI]	p-Wert																								
Innerhalb von 12 h	44 (50,6)	26 (31,0)	2,53 [1,43; 4,47]	<b>0,0014</b>																								
Innerhalb von 24 h	53 (60,9)	36 (42,9)	2,30 [1,40; 3,79]	<b>0,0010</b>																								
Innerhalb von 48 h	54 (62,1)	38 (45,2)	2,20 [1,36; 3,58]	<b>0,0014</b>																								

Attackenschwere und Behandlung als fixe Effekte eingeschlossen. Der Patient wurde als zufälliger Effekt berücksichtigt.

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

Innerhalb von 12 h erreichen 51 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine erste Verringerung der Attacken-Schwere gemessen mittels PGI-S gegenüber von 31 % der mit Placebo behandelten Attacken. Es besteht ein erheblicher, statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat. Dieser erhebliche Unterschied zeigt sich auch nach 24 h und 48 h. Diese Ergebnisse sind mit den für das Nutzendossier durchgeführten Berechnungen vergleichbar und bestätigt die Validität und Heranziehbarkeit der primären Analyse zur Bestimmung des Zusatznutzens.

### **GA-NRS**

**Tabelle 17:** Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala

Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer	
	n (%)	n (%)	HR [95%- KI]	p- Wert
Innerhalb von 4 h	35 (40,2)	24 (28,6)	2,67 [1,34; 5,32]	<b>0,0052</b>
Innerhalb von 8 h	38 (43,7)	28 (33,3)	2,52 [1,34; 4,72]	<b>0,0040</b>
Innerhalb von 12 h	40 (46,0)	30 (35,7)	2,27 [1,25; 4,11]	<b>0,0070</b>

<b>Innerhalb von 24 h</b>	41 (47,1)	36 (42,9)	1,89 [1,10; 3,28]	<b>0,0222</b>
<b>Innerhalb von 48 h</b>	41 (47,1)	39 (46,4)	1,83 [1,06; 3,14]	<b>0,0296</b>
<p>HR sowie die dazugehörigen KI und der p-Wert wurden mittels Proportional Hazard Modells berechnet. Hier wurden die Terme für Periode, Sequenz, Baseline GA-NRS und Behandlung als fixe Effekte eingeschlossen. Der Patient wurde als zufälliger Effekt berücksichtigt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis</p>				
<p>Innerhalb von 4 h erreichen 40 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken eine Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala gegenüber von 29 % der mit Placebo behandelten Attacken. Es besteht ein beträchtlicher, statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Therapie mit Sebetralstat. Der statistisch signifikante Vorteil zeigt sich auch nach 24 h und 48 h. Diese Ergebnisse bestätigen die im Nutzendossier gezeigten positiven Effekte sowie die Validität und Heranziehbarkeit der primären Analyse zur Bestimmung des Zusatznutzens.</p>				
<p><b><u>VAS</u></b></p> <p><b>Tabelle 18:</b> Zeit bis zu einer Verringerung des individuellen VAS (abdominale Schmerzen, Hautschmerzen, Hautschwellungen) von mindestens 15 % der Gesamtskala innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration</p>				
Zeit	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)	Effektschätzer	
	n (%)	n (%)	HR [95%-KI]	p-Wert
<b>Abdominale Schmerzen</b>				

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Innerhalb von 12 h	21 (24,1)	15 (17,9)	1,68 [0,78, 3,65]	0,1858	
Innerhalb von 24 h	23 (26,4)	19 (22,6)	1,36 [0,69, 2,66]	0,3731	
<b>Hautschmerzen</b>					
Innerhalb von 12 h	23 (26,4)	14 (16,7)	2,28 [1,05, 4,96]	<b>0,0379</b>	
Innerhalb von 24 h	25 (28,7)	20 (23,8)	1,67 [0,85, 3,27]	0,1342	
<b>Hautschwellung</b>					
Innerhalb von 12 h	34 (39,1)	19 (22,6)	2,11 [1,09; 4,09]	<b>0,0263</b>	
Innerhalb von 24 h	40 (46,0)	27 (32,1)	1,77 [1,01; 3,11]	<b>0,0474</b>	
<p>HR sowie die dazugehörigen KI und der p-Wert wurden mittels Proportional Hazard Modells berechnet. Hier wurden die Terme für Periode, Sequenz, Baseline Attackenschwere und Behandlung als fixe Effekte eingeschlossen. Der Patient wurde als zufälliger Effekt berücksichtigt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis</p>					
<p>Innerhalb von 12 h kommt es bei 24 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken zu einer Verringerung der <i>abdominalen Schmerzen</i> gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala gegenüber von 18 % der Attacken, die mit Placebo behandelt wurden. Es zeigt sich ein</p>					

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>numerischer Vorteil zugunsten der Behandlung mit Sebetralstat sowohl nach 12 h als auch nach 24 h.</p> <p>Innerhalb von 12 h kommt es bei 26 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken zu einer Verringerung der <i>Hautschmerzen</i> gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala gegenüber von 17 % der Attacken, die mit Placebo behandelt wurden. Es zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Sebetralstat. Auch nach 24 h besteht ein numerischer Vorteil zugunsten von Sebetralstat.</p> <p>Innerhalb von 12 h kommt es bei 39 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken zu einer Verringerung der <i>Hautschwellung</i> gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala gegenüber von 23 % der Attacken, die mit Placebo behandelt wurden. Es zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Sebetralstat, welcher auch nach 48 h noch besteht.</p> <p>Diese Ergebnisse bestätigen die im Nutzendossier gezeigten positiven Effekte sowie die Validität und Heranziehbarkeit der primären Analyse zur Bestimmung des Zusatznutzens.</p> <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die nachgereichten Auswertungen anhand der vom G-BA präferierten Methodik bestätigen die Ergebnisse des Nutzendossiers und zeigen die starken positiven Effekte der dort dargestellten Ergebnisse.</p> <p>Es zeigen sich in allen Endpunkten signifikante Vorteile zugunsten von Sebetralstat, die sich auch über mehrere Zeitpunkte hinweg ziehen.</p>	

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht von KalVista bestätigen diese Neuberechnungen die Relevanz und Validität der im Nutzendossier dargestellten Analysen. Es konnte somit noch einmal demonstriert und bestärkt werden, dass sich aus den Analysen des Nutzendossiers ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten lässt, welcher durch die vom G-BA geforderte Anpassung der Methodik bestätigt wird.	

### **Zensierungsgründe der nachgereichten Ereigniszeitanalysen**

**Tabelle 19:** Zensierungsgründe der „Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ innerhalb von 4 h, 8 h, 12 h und 24 h nach der ersten Administration“

PGI-C	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)
	n (%)	n (%)
<b>Innerhalb von 4 h</b>		
<b>Zensiert</b>	29 (33,3)	51 (60,7)
Konventionelle Akuttherapien	6 (20,7)	7 (13,7)
Keine Post-Baseline Bewertung	8 (27,6)	10 (19,6)
Kein Event	15 (51,7)	34 (66,7)
<b>Innerhalb von 8 h</b>		
<b>Zensiert</b>	27 (31,0)	44 (52,4)
Konventionelle Akuttherapien	8 (29,6)	15 (34,1)
Keine Post-Baseline Bewertung	7 (25,9)	9 (20,5)
Kein Event	12 (44,4)	20 (45,5)
<b>Innerhalb von 12 h</b>		
<b>Zensiert</b>	21 (24,1)	43 (51,2)
Konventionelle Akuttherapien	9 (42,9)	16 (37,2)
Keine Post-Baseline Bewertung	7 (33,3)	8 (18,6)
Kein Event	5 (23,8)	19 (44,2)
<b>Innerhalb von 24 h</b>		
<b>Zensiert</b>	18 (20,7)	36 (42,9)
Konventionelle Akuttherapien	11 (61,1)	21 (58,3)
Keine Post-Baseline Bewertung	4 (22,2)	6 (16,7)

Kein Event	3 (16,7)	9 (25,0)
N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis		

**Tabelle 20:** Zensierungsgründe der „Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt oder mehr zu Baseline innerhalb von 12 h, 24 h oder 48 h nach der ersten Administration“

PGI-S	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)
	n (%)	n (%)
<b>Innerhalb von 12 h</b>		
<b>Zensiert</b>	43 (49,4)	58 (69,0)
Konventionelle Akuttherapien	13 (30,2)	18 (31,0)
Keine Post-Baseline Bewertung	6 (14,0)	7 (12,1)
Kein Event	24 (55,8)	33 (56,9)
<b>Innerhalb von 24 h</b>		
<b>Zensiert</b>	34 (39,1)	48 (57,1)
Konventionelle Akuttherapien	16 (47,1)	24 (50,0)
Keine Post-Baseline Bewertung	4 (11,8)	5 (10,4)
Kein Event	14 (41,2)	19 (39,6)
<b>Innerhalb von 48 h</b>		
<b>Zensiert</b>	33 (37,9)	46 (54,8)
Konventionelle Akuttherapien	16 (48,5)	26 (56,5)
Keine Post-Baseline Bewertung	4 (12,1)	5 (10,9)
Kein Event	13 (39,4)	15 (32,6)
N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis		

**Tabelle 21:** Zensierungsgründe für „Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala“

GA-NRS	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)
	n (%)	n (%)
<b>Innerhalb von 4 h</b>		
<b>Zensiert</b>	52 (59,8)	60 (71,4)
Konventionelle Akuttherapien	6 (11,5)	7 (11,7)
Keine Post-Baseline Bewertung	5 (9,6)	5 (8,3)
Kein Event	41 (78,8)	48 (80,0)
<b>Innerhalb von 8 h</b>		
<b>Zensiert</b>	49 (56,3)	56 (66,7)
Konventionelle Akuttherapien	9 (18,4)	17 (30,4)
Keine Post-Baseline Bewertung	5 (10,2)	4 (7,1)
Kein Event	35 (71,4)	35 (62,5)
<b>Innerhalb von 12 h</b>		
<b>Zensiert</b>	47 (54,0)	54 (64,3)
Konventionelle Akuttherapien	12 (25,5)	17 (31,5)
Keine Post-Baseline Bewertung	3 (6,4)	3 (5,6)
Kein Event	32 (68,1)	34 (63,0)
<b>Innerhalb von 24 h</b>		
<b>Zensiert</b>	46 (52,9)	48 (57,1)
Konventionelle Akuttherapien	15 (32,6)	21 (43,8)
Keine Post-Baseline Bewertung	3 (6,5)	3 (6,3)
Kein Event	28 (60,9)	24 (50,0)
<b>Innerhalb von 48 h</b>		

<b>Zensiert</b>	46 (52,9)	45 (53,6)
Konventionelle Akuttherapien	18 (39,1)	22 (48,9)
Keine Post-Baseline Bewertung	3 (6,5)	3 (6,7)
Kein Event	25 (54,3)	20 (44,4)
N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis		

**Tabelle 22:** Zensierungsgründe für Zeit bis zu einer Verringerung des individuellen VAS (abdominale Schmerzen) von mindestens 15 % der Gesamtskala innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration

VAS – Abdominale Schmerzen	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)
	n (%)	n (%)
<b>Innerhalb von 12 h</b>		
<b>Zensiert</b>	66 (75,9)	69 (82,1)
Konventionelle Akuttherapien	14 (21,2)	20 (29,0)
Keine Post-Baseline Bewertung	7 (10,6)	9 (13,0)
Kein Event	45 (68,2)	40 (58,0)
<b>Innerhalb von 24 h</b>		
<b>Zensiert</b>	64 (73,6)	65 (77,4)
Konventionelle Akuttherapien	19 (29,7)	26 (40,0)
Keine Post-Baseline Bewertung	5 (7,8)	7 (10,8)
Kein Event	40 (62,5)	32 (49,2)
N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis		

**Tabelle 23:** Zensierungsgründe für Zeit bis zu einer Verringerung des individuellen VAS (Hautschmerzen) von mindestens 15 % der Gesamtskala innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration

VAS – Hautschmerzen	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)
	n (%)	n (%)
<b>Innerhalb von 12 h</b>		
<b>Zensiert</b>	64 (73,6)	70 (83,3)
Konventionelle Akuttherapien	14 (21,9)	21 (30,0)
Keine Post-Baseline Bewertung	7 (10,9)	9 (12,9)
Kein Event	43 (67,2)	40 (57,1)
<b>Innerhalb von 24 h</b>		
<b>Zensiert</b>	62 (71,3)	64 (76,2)
Konventionelle Akuttherapien	19 (30,6)	26 (40,6)
Keine Post-Baseline Bewertung	5 (8,1)	7 (10,9)
Kein Event	38 (61,3)	31 (48,4)
N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis		

**Tabelle 24:** Zensierungsgründe für Zeit bis zu einer Verringerung des individuellen VAS (Hautschwellung) von mindestens 15 % der Gesamtskala innerhalb von 12 h und 24 h nach erster Administration

VAS – Hautschwellung	Sebetralstat (N = 87)	Placebo (N = 84)
	n (%)	n (%)
<b>Innerhalb von 12 h</b>		
<b>Zensiert</b>	53 (60,9)	65 (77,4)
Konventionelle Akuttherapien	12 (22,6)	21 (32,3)

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Keine Post-Baseline Bewertung	7 (13,2)	9 (13,8)		
Kein Event	34 (64,2)	35 (53,8)		
<b>Innerhalb von 24 h</b>				
<b>Zensiert</b>	47 (54,0)	57 (67,9)		
Konventionelle Akuttherapien	16 (34,0)	27 (47,4)		
Keine Post-Baseline Bewertung	5 (10,6)	7 (12,3)		
Kein Event	26 (55,3)	23 (40,4)		
N: Gesamtzahl der behandelten Attacken; n: Attacken mit Ereignis				
<p>Die Anzahl der Attacken, welche aufgrund der Verwendung konventioneller Therapien zensiert wurden, ist über die Endpunkte hinweg vergleichbar bzw. ist der vorhandene Unterschied als moderat einzuschätzen.</p>				

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

## 5.2 Stellungnahme der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Datum	27.01.2026
Stellungnahme zu	Sebetralstat / Ekterly
Stellungnahme von	<i>Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus klinischer Sicht stellt die Akuttherapie des hereditären Angioödems (HAE) eine hochgradig zeitkritische Intervention dar. Ziel der Behandlung ist die möglichst frühe Unterbrechung der bradykininvermittelten Ödementwicklung, um eine Progression der Attacke, funktionelle Einschränkungen sowie potenziell lebensbedrohliche Verläufe zu verhindern.</p> <p>Die klinische Relevanz einer Akuttherapie bemisst sich daher primär an ihrem frühen Behandlungseffekt. Spätere Zeitpunkte werden zunehmend durch den natürlichen Verlauf der Attacke beeinflusst und sind weniger geeignet, den kausalen Nutzen einer Akutintervention abzubilden. Diese Grundannahme entspricht sowohl dem aktuellen pathophysiologischen Verständnis als auch den internationalen Behandlungszielen bei HAE [1,2,4].</p> <p>Vor diesem Hintergrund sind mehrere Aspekte der vorliegenden Nutzenbewertung aus klinischer Sicht kritisch einzuordnen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten 19-24	<p>1. Gewichtung der Zeitpunkte</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die stärkere Berücksichtigung früher Zeitpunkte ist aus klinischer Sicht sachgerecht und entspricht sowohl der Pathophysiologie des HAE als auch dem realen Attackenverlauf. Die klinisch relevante Frau-gestellung lautet nicht, ob eine Attacke nach 24 oder 48 Stunden vollständig abgeklungen ist, sondern ob es gelingt, frühzeitig die pathophysiologische Ursache zu unterbrechen, die Attacke zu stoppen und eine zeitnahe Symptomverbesserung sowie Stabilisierung des Verlaufs zu erreichen. Spätere Zeitpunkte sind zunehmend durch den natürlichen Verlauf der Attacke beeinflusst und bilden den kausalen Effekt einer Akuttherapie nur eingeschränkt ab [1,2].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Frühe Zeitpunkte sollten als primär patientenrelevant anerkannt und im Rahmen der Nutzenbewertung stärker berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten 12-16	<p>2. Pathophysiologischer Kontext und Attackenverlauf</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Sebetralstat greift als oraler Plasmakallikrein-Inhibitor frühzeitig in die Bradykinin-Kaskade ein. Der größte therapeutische Effekt ist daher in der frühen Phase der Attacke zu erwarten. Eine Nutzenbewertung, die frühe Endpunkte geringer gewichtet als späte, widerspricht dem bekannten Wirkmechanismus sowie dem klinischen Verständnis des Erkrankungsverlaufs [3].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Bewertung der Endpunkte sollte den Wirkmechanismus und die zeitliche Dynamik der Erkrankung stärker berücksichtigen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
Seiten 20-24	<p>3. Attackenbasierte Analyse und Patientenbezogenheit</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Kritik an der attackenbasierten Analyse ist aus klinischer Perspektive nicht nachvollziehbar. HAE ist eine episodische Erkrankung, bei der jede einzelne Attacke ein relevantes Krankheitsereignis mit erheblichem Leidensdruck darstellt. Der Nutzen einer Akuttherapie manifestiert sich primär auf Attackenebene und wird von den Betroffenen auch so erlebt [4].</p>	<p><u>Auswertungsstrategie</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte nicht im herkömmlichen Sinne auf Basis der randomisierten Patientinnen und Patienten, sondern auf Basis der mit der Studienmedikation behandelten HAE-Attacken. Gemäß Studienprotokoll mussten die HAE-Attacken zunächst als</p>

Stellungnehmer: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:                      Attackenbasierte Analysen sollten als angemessene und notwendige Bewertungsgrundlage für Akuttherapien anerkannt werden.</p>	<p>„geeignete Attacken“<sup>11</sup> eingestuft worden sein, um mit der Studienmedikation behandelt werden zu können. Jedoch wurden während des Studienverlaufs mit der SAP-Version 2 vom 1. Dezember 2023 weitere Kriterien für die Charakterisierung von Attacken festgelegt, die zur Aufnahme in die Auswertungen qualifizieren würden. Nur diejenigen geeigneten Attacken, die tatsächlich mit der Studienmedikation behandelt worden waren, wurden als „qualifizierende Attacken“ eingestuft. Entsprechend wurden nur „qualifizierende Attacken“ dokumentiert und für die Auswertung berücksichtigt. Demzufolge liegen keine Angaben darüber vor, wie viele randomisierte Personen während der Studie eine HAE-Attacke hatten, die zwar geeignet war, um mit der Studienmedikation behandelt zu werden, jedoch keine Studienmedikation zur Behandlung ihrer Attacke erhielten. Insofern können keine Angaben darüber gemacht werden, wie viele geeignete HAE-Attacken tatsächlich in der Studie aufgetreten sind. Ebenso liegen keine Angaben darüber vor, wie viele HAE-Attacken aufgetreten sind, bei denen nicht alle Kriterien der Definition einer „geeigneten Attacke“ erfüllt waren.</p>

<sup>11</sup>Folgende Kriterien u. a. mussten für die Definition einer „geeigneten Attacke“ erfüllt sein: - keine schwere laryngeale Attacke; - der Beginn der Attacke musste identifizierbar sein; - eine Auswaschphase von mindestens 48 Stunden musste zwischen der Behandlung mit der konventionellen Bedarfsmedikation oder Studienmedikation eingehalten werden; weitere Kriterien siehe Nutzenbewertung, Kapitel 2.2.

Stellungnehmer: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten 14, 18- 19	<p>4. Nachbeobachtungszeit</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 48 Stunden ist für die Bewertung einer Akuttherapie ausreichend. Klinisch relevante Entscheidungen – Symptomlinderung, Vermeidung einer Progression, Einsatz von Rescue-Therapien oder Notfallkontakten – erfolgen typischerweise innerhalb dieses Zeitraums. Längere Beobachtungszeiträume sind primär für prophylaktische Therapien relevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Nachbeobachtungsdauer von 48 Stunden sollte als klinisch angemessen für Akuttherapien anerkannt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
Seiten 25-26; 37-39	<p>5. Entblindung durch Vorerfahrung mit parenteralen Therapien</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Annahme einer relevanten Entblindung aufgrund früherer Erfahrungen mit parenteralen Akuttherapien erscheint aus klinischer Sicht nur eingeschränkt plausibel. Ein subjektiv wahrgenommener Wirkungseintritt ist ein inhärentes Merkmal jeder wirksamen Akuttherapie und kein spezifisches Problem von Sebetralstat. Empirische Daten zeigen, dass ein gewisser Grad an Entblindung in</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Akutstudien unvermeidbar ist und die Aussagekraft konsistenter und signifikanter Effekte nicht grundsätzlich in Frage stellt [5–7].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der potenzielle Einfluss von Entblindung sollte kontextualisiert und nicht als primäres Argument gegen die Aussagekraft der Ergebnisse gewertet werden.</p>	
Seiten 11-12; 23	<p>6. Zeit bis zur Einnahme der Medikation</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Geringe Unterschiede in der Zeit bis zur Einnahme zwischen den Studienarmen sind bei einer selbstständig durchgeführten Akutbehandlung realistisch und praxisnah. Entscheidend ist, dass eine orale Therapie wie Sebetralstat die Schwelle zur frühen Behandlung deutlich senkt. In der klinischen Versorgung werden HAE-Attacken unter parenteralen Therapien häufig verzögert oder gar nicht behandelt, etwa aufgrund von Injektionshemmungen, logistischer Hürden oder fehlender Privatsphäre.</p> <p>Diese Unterbehandlung hat relevante klinische Konsequenzen: verlängerte Attackendauer, höhere Attackenschwere, ausgeprägtere</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>funktionelle Einschränkungen sowie ein erhöhtes Risiko für Eskalationen mit Notfallkontakten oder stationärer Behandlung. Darüber hinaus trägt eine verzögerte oder unterlassene Akuttherapie zu einer erhöhten psychischen Belastung und einer nachhaltig erhöhten Krankheitslast bei [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die reduzierte Behandlungsschwelle durch orale Akuttherapien sollte als eigenständiger patientenrelevanter Nutzen berücksichtigt werden.</p>	
Seiten 42-46	<p>7. Gesamtbewertung</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aus klinischer Sicht belegen die vorliegenden Daten einen relevanten Nutzen von Sebetralstat in der Akuttherapie des hereditären Angioödems, insbesondere durch den frühen Wirkungseintritt und die Möglichkeit der oralen Selbstbehandlung. Der frühe Behandlungseffekt ist klinisch mit einer Reduktion der krankheitsbedingten Morbidität und der individuellen Krankheitslast assoziiert, da eine rasche Symptomkontrolle die Dauer und Schwere von Attacken</p>	<p>In der Studie traten keine Todesfälle auf. In der Endpunktkategorie Morbidität liegt jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sebetralstat gegenüber Placebo für die Endpunkte Symptomverbesserung, erhoben mittels PGI-C, und Verringerung der Attackenschwere, erhoben mittels PGI-S, vor. Für die Symptome abdominale Schmerzen, Hautschmerzen und Hautschwellungen, erhoben mittels VAS, zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Die Nebenwirkungen lassen sich aufgrund methodischer Mängel nicht abschließend</p>

Stellungnehmer: Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Universitätsklinikum Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>begrenzt, funktionelle Einschränkungen reduziert und Eskalationen mit Notfallkontakten oder Rescue-Therapien vermeiden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die methodischen Kritikpunkte sollten im Kontext der episodischen Erkrankungsdynamik, der Pathophysiologie und der realen Versorgungssituation eingeordnet werden und keine grundsätzliche Abwertung des klinischen Nutzens begründen.</p>	<p>beurteilen. In der Gesamtschau sind die vorgelegten Daten insgesamt nicht geeignet, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Hinsichtlich der Aussagesicherheit wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials und weiterer Limitationen von einem „Anhaltspunkt“ ausgegangen.</p> <p>Zusammenfassend liegt für Sebetralstat zur akuten Behandlung von HAE-Attacken ab 12 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Zuraw BL et al. A focused parameter update: Hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor–associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jun;131(6):1491-3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.034. PMID: 23726531.
2. Cohn DM et al. Interplay between on-demand treatment trials for hereditary angioedema and treatment guidelines. *J Allergy Clin Immunol*. 2025 Mar;155(3):726-739. doi: 10.1016/j.jaci.2024.12.1079. Epub 2024 Dec 24. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2025 Nov;156(5):1439. doi: 10.1016/j.jaci.2025.08.017. PMID: 39724968.
3. Riedl MA et al. Oral Sebetralstat for On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. *N Engl J Med*. 2024 Jul 4;391(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa2314192. Epub 2024 May 31. PMID: 38819658.
4. Maurer M et al. Consensus on treatment goals in hereditary angioedema: A global Delphi initiative. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Dec;148(6):1526-1532. doi: 10.1016/j.jaci.2021.05.016. Epub 2021 May 25. PMID: 34048855.
5. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet*. 2002 Feb 23;359(9307):696-700. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07816-9. PMID: 11879884.
6. Moustgaard H et al. Impact of blinding on estimated treatment effects in randomised clinical trials: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2020 Jan 21;368:l6802. doi: 10.1136/bmj.l6802. Erratum in: *BMJ*. 2020 Feb 5;368:m358. doi: 10.1136/bmj.m358. PMID: 31964641; PMCID: PMC7190062
7. Boutron I et al. Methods of blinding in reports of randomized controlled trials assessing pharmacologic treatments: a systematic review. *PLoS Med*. 2006 Oct;3(10):e425. doi: 10.1371/journal.pmed.0030425. PMID: 17076559; PMCID: PMC1626553.

### 5.3 Stellungnahme der Otsuka Pharma GmbH

Datum	02.02.2026
Stellungnahme zu	Sebetralstat (Ekterly®) Vorgangsnummer: 2025-10-15-D-1248
Stellungnahme von	Otsuka Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 15.01.2026 veröffentlichten Nutzenbewertungen des G-BA zu Sebetralstat (Ekterly®) nimmt die Otsuka Pharma GmbH Stellung.</p> <p>Am 17.09.2025 erfolgte die Marktzulassung von Sebetralstat zur symptomatischen Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.</p> <p>Das HAE ist eine seltene autosomal dominante Erkrankung, die durch eine Mutation im C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)-Gen verursacht wird. Die Mutation im SERPING1-Gen führt bei Typ I und Typ II zu einem Mangel an C1-INH. C1-INH ist ein Polypeptid und spielt unter anderem eine wichtige Rolle bei der Gerinnungshemmung, dem Kontaktsystem, dem Komplementsystem und der Fibrinolyse [1]. Der Mangel oder die Funktionsstörung des C1-INH führen somit zu einer Überproduktion von Bradykinin und zu einer Aktivierung der Bradykinin-B2-Rezeptoren. Dies erhöht die Durchlässigkeit der Gefäße und führt zu vermehrten HAE-Attacken [2].</p> <p>Das HAE ist somit durch wiederkehrende, behindernde Episoden lokaler Hautschwellungen, schmerzhafter Bauchkrämpfe und Kehlkopfschwellungen gekennzeichnet [3]. Vor allem wenn der Kehlkopf betroffen ist, können diese Attacken lebensbedrohlich sein. Zwar treten laryngeale Attacken seltener auf als Ödeme an anderen Körperteilen, bergen jedoch</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ein hohes Sterberisiko von 25 %, wenn keine rechtzeitige Behandlung erfolgt [4].</p> <p>Unbehandelt dauern die HAE-Attacken zwischen 2 und 5 Tagen an und selbst mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen können die HAE-Attacken im Durchschnitt 34 Stunden andauern [5, 6]. Die Unvorhersehbarkeit der HAE-Attacken, das hohe Erstickungsrisiko und die häufige Notwendigkeit einer Notfallintervention stellen eine erhebliche Belastung für erwachsene und jugendliche Patienten dar [6, 7]. Dies kann zu Depressionen, Angstzuständen, Alexithymie und Stress führen. Dabei kann Stress selbst ein Auslösefaktor für weitere HAE-Attacken sein. Außerdem konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der Angst und Depressionen der Patienten, direkt mit dem Schweregrad des HAE zusammenhängt [7, 8].</p> <p>Die aktuelle internationale Leitlinie der „<i>World Allergy Organization</i>“ (WAO) und der „<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>“ (EAACI) [2] spricht verschiedene Empfehlungen zur Therapie des HAEs aus. So ist jede HAE-Attacke als behandlungsbedürftig anzusehen und jede HAE-Attacke sollte so früh wie möglich behandelt werden. Ebenso findet sich in der Leitlinie das übergeordnete Ziel, mit der Therapie für den Patienten eine vollständige Krankheitskontrolle zu erlangen und den Patienten ein möglichst normales Leben zu ermöglichen.</p> <p>Die sich bisher auf dem deutschen Markt befindlichen Produkte zur Therapie akuter HAE-Attacken werden intravenös oder subkutan verabreicht und müssen teilweise vor der Anwendung erst noch rekonstituiert werden [9, 10]. Die Rekonstitution der C1-INH und die</p>	

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>intervenöse Applikation, aber vielleicht auch schon die subkutane Anwendung in der Öffentlichkeit kann für Patienten eine praktische und psychologische Hürde darstellen, so dass die Patienten unter Umständen die Anwendung der Akuttherapie verzögert oder vielleicht sogar ganz darauf verzichten haben. Dies widerspricht der zentralen Forderung der Leitlinie nach einer schnellstmöglichen Behandlung akuter HAE-Attacken. Real-World-Daten zeigen beispielsweise, dass nur 19 % der akuten Attacken in unter 1 Stunde behandelt wurden, während bei der Mehrheit der Patienten (45 %) die Zeit bis zur Behandlung der akuten Attacke zwischen 2 und 5 Stunden lag [11]. Dabei ist die Attackenlast umso höher, je später gehandelt wird.</p> <p>Mit Sebetralstat (Ekterly®) steht erstmalig eine orale Therapie zur Behandlung akuter HAE-Attacken zur Verfügung, die durch die einfache Anwendung eine möglichst frühe, situationsunabhängige Behandlung im Bedarfsfall erleichtert und die zentralen Forderungen der internationalen Leitlinien – frühestmögliche Behandlung und Ermöglichung eines möglichst normalen Lebens – unterstützt. Diese Tatsache sollte bei der Bewertung des Zusatznutzens von Sebetralstat ausreichend berücksichtigt und gewürdigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Otsuka Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

- 1 Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, Norwood H, Malone K, Vemulapalli H, et al. (2023): Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther*; 40(3):814-27.
- 2 Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygoren-Pursun E, et al. (2022): The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*; 77(7):1961-90.
- 3 Raasch J, Glaum MC, O'Connor M (2023): The multifactorial impact of receiving a hereditary angioedema diagnosis. *World Allergy Organ J*; 16(6):100792
- 4 Orphanet (2025): Hereditary angioedema. [Zugriff: Juni 2025]. URL: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/91378>.
- 5 Bork K, Anderson JT, Caballero T, Craig T, Johnston DT, Li HH, et al. (2021): Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol*; 17(1):40.
- 6 Magerl M, Martinez-Saguer I, Schauf L, Pohl S, Brendel K (2023): The current situation of hereditary angioedema patients in Germany: results of an online survey. *Front Med (Lausanne)*; 10:1274397.
- 7 Guan X, Sheng Y, Liu S, He M, Chen T, Zhi Y (2024): Epidemiology, economic, and humanistic burden of hereditary angioedema: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*; 19(1):256.
- 8 Chong-Neto HJ (2023): A narrative review of recent literature of the quality of life in hereditary angioedema patients. *World Allergy Organ J*; 16(3):100758.
- 9 Takeda, Fachinformation Firazry® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand September 2025. [Zugriff: Januar 2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>
- 10 Takeda, Fachinformation Cinryze® 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand Mai 2025, Stand: Februar 2025 [Zugriff: Januar 2026]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
- 11 Craig T, Busse P, Christiansen S, O'Connor M, Radojicic C, Ulloa J, Danese S, Andriotti T, AUdhya P, Desai V (2024): Poster Eastern Allergy Conference May 30 – June 2, Palm Beach FL.

#### 5.4 Stellungnahme der CSL Behring GmbH

Datum	5. Februar 2026
Stellungnahme zu	Sebetralstat/Ekterly
Stellungnahme von	<i>CSL Behring GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

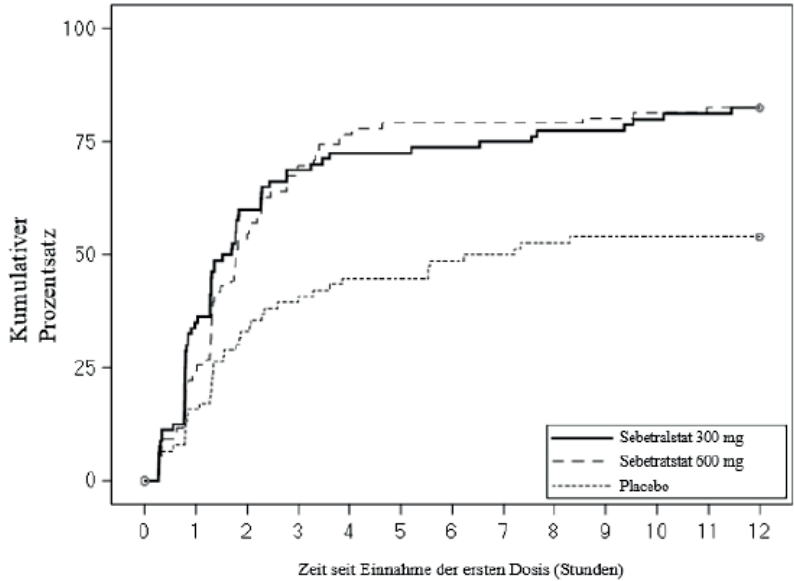
Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einordnung der Wirkeintrittszeit von Sebetralstat</b></p> <p>CSL Behring nimmt als Anbieter des etablierten C1-INH-Konzentrats <b>Berinerit i.v.</b>, einer zugelassenen Akuttherapie des hereditären Angioödems (HAE), zum Dossier des Herstellers von <b>Sebetralstat (Ekterly)</b> im Rahmen der frühen Nutzenbewertung Stellung.</p> <p>Im Dossier und in der flankierenden wissenschaftlichen Kommunikation betont der Hersteller mehrfach eine „<b>schnelle</b>“ Wirkung des neuen oralen Kallikrein-Inhibitors, die eine „<b>schnellstmögliche [...] Behandlung von akuten Attacken des HAE ermöglicht</b>“ und zu einer „<b>schnellen Verbesserung schwerwiegender HAE-Symptome [...] und der vollständigen Auflösung der Attacke</b>“ führt. Ziel dieser Stellungnahme ist es, die hierfür entsprechende klinische Evidenzlage objektiv darzustellen und die zeitliche Einordnung des Wirkeintritts wissenschaftlich zu kontextualisieren, um einer potenziell verzerrten Wahrnehmung durch nicht hinreichend präzierte Aussagen vorzubeugen.</p> <p>Das hereditäre Angioödem ist durch rasch progrediente, potenziell lebensbedrohliche Schwellungsattacken gekennzeichnet. Daher ist eine rasche Beendigung der Attacke bzw. eine schnelle Symptomlinderung aus medizinischer Sicht essenziell, da sich ein klinischer Verlauf nicht vorhersagen lässt und insbesondere Kehlkopfattacken medizinische Notfälle darstellen. Ärztliche Fachkreise können sich bei Erwartungen zum Wirkeintritt an den bekannten, etablierten Therapieoptionen, deren Wirkeintrittszeiten über Jahre dokumentiert sind (z. B. C1INH-Konzentrate, Icatibant), orientieren.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Im wissenschaftlichen Verständnis bedeutet „schnell“ im Kontext der HAE-Akuttherapie daher eine im Vergleich zum Standard therapeutischer Optionen kurze (oder zumindest nicht längere) Zeitspanne bis zu einer klinisch wahrnehmbaren Symptomlinderung oder einem Stopp der Attacke.</b></p> <p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Herstellers im Dossier zu „schnellen“ Wirkung orientieren sich jedoch überwiegend an der Zeitspanne zwischen Auftreten der HAE-Attacke und Einnahme des Arzneimittels. Hier gäbe es laut dem Hersteller Vorteile aufgrund der oralen Applikation von Sebetralstat.</p> <p>Entscheidend ist jedoch nicht die Dauer bis zur Einnahme, sondern die typische Dauer bis zum Wirkeintritt und bis zur ersten Symptomlinderung.</p> <p>Die Fachinformation von Sebetralstat [1] und die vorgelegten klinischen Daten [2] zeigen anhand von Kaplan-Meier-Kurven die Zeit bis zur ersten Symptomlinderung (siehe Abbildung 1): -Kurven</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Medianer Wirkeintritt: ca. <b>1,68 Stunden</b></li><li>• Bei fast einem Viertel der Patient:innen trat <b>innerhalb von 12 Stunden nach Einnahme der Dosis keine Symptomlinderung</b> ein (Sebetralstat 300 mg).</li></ul>	

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																								
<p><b>Abbildung 1. KONFIDENT-Studie – Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Einsetzen der Symptomlinderung innerhalb von 12 Stunden nach Einnahme der Dosis</b></p>  <table border="1"><caption>Approximative Daten aus der Kaplan-Meier-Kurve</caption><thead><tr><th>Zeit (Stunden)</th><th>Sebetralstatat 300 mg (%)</th><th>Sebetralstatat 500 mg (%)</th><th>Placebo (%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>1</td><td>35</td><td>25</td><td>15</td></tr><tr><td>2</td><td>60</td><td>45</td><td>30</td></tr><tr><td>3</td><td>70</td><td>60</td><td>40</td></tr><tr><td>4</td><td>75</td><td>70</td><td>45</td></tr><tr><td>5</td><td>75</td><td>75</td><td>45</td></tr><tr><td>6</td><td>75</td><td>75</td><td>50</td></tr><tr><td>7</td><td>75</td><td>75</td><td>50</td></tr><tr><td>8</td><td>75</td><td>75</td><td>55</td></tr><tr><td>9</td><td>75</td><td>75</td><td>55</td></tr><tr><td>10</td><td>75</td><td>75</td><td>55</td></tr><tr><td>11</td><td>75</td><td>75</td><td>55</td></tr><tr><td>12</td><td>80</td><td>78</td><td>55</td></tr></tbody></table> <p>Hieraus ergibt sich, dass ein relevanter Anteil der Betroffenen – trotz pharmakodynamischer Aktivität – <b>keinen klinisch wahrnehmbaren Nutzen innerhalb von 12 Stunden</b> erfährt. Das zeigt sich auch am Anteil von Patienten, die innerhalb von 12 Stunden eine zweite Dosis einnahmen: Dieser Anteil betrug 29,9 % im 300 mg Sebetralstatat Studienarm.</p>	Zeit (Stunden)	Sebetralstatat 300 mg (%)	Sebetralstatat 500 mg (%)	Placebo (%)	0	0	0	0	1	35	25	15	2	60	45	30	3	70	60	40	4	75	70	45	5	75	75	45	6	75	75	50	7	75	75	50	8	75	75	55	9	75	75	55	10	75	75	55	11	75	75	55	12	80	78	55	
Zeit (Stunden)	Sebetralstatat 300 mg (%)	Sebetralstatat 500 mg (%)	Placebo (%)																																																						
0	0	0	0																																																						
1	35	25	15																																																						
2	60	45	30																																																						
3	70	60	40																																																						
4	75	70	45																																																						
5	75	75	45																																																						
6	75	75	50																																																						
7	75	75	50																																																						
8	75	75	55																																																						
9	75	75	55																																																						
10	75	75	55																																																						
11	75	75	55																																																						
12	80	78	55																																																						

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p>Auf Basis publizierter Daten [2, 3, 4, 5] kann der mediane Wirkeintritt verschiedener Arzneimittel im Anwendungsgebiet gegenübergestellt werden:</p> <table border="1" data-bbox="170 464 1261 687"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff</th> <th>Arzneimittel</th> <th>Medianer Wirkeintritt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C1INH</td> <td>Berinert (i.v.)</td> <td>ca. <b>0,5 Stunden</b></td> </tr> <tr> <td>Icatibant</td> <td>Firazyr (s.c.)</td> <td>ca. <b>0,8 Stunden</b></td> </tr> <tr> <td>Conestat alfa</td> <td>Ruconest (i.v.)</td> <td>ca. <b>66–122 Minuten</b></td> </tr> <tr> <td>Sebetralstat</td> <td>Ekterly (oral)</td> <td>ca. <b>1,68 Stunden</b>; bis zu 12 h ohne Linderung bei fast 25 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Während der mediane Wirkeintritt bei Sebetralstat 1,68 Stunden betrug, war dieser bei C1INH und Icatibant mit 0,5 bzw. 0,8 Stunden deutlich schneller.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Zusammenfassend gibt es keine Hinweise darauf, dass Sebetralstat:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „schnell“ im Sinne der üblichen klinischen Erwartung an eine HAE-Akuttherapie,</li> <li>• oder gar schneller als zentrale, im Versorgungsstandard primär eingesetzte Optionen ist.</li> </ul> <p>Im Gegenteil: Die naive Gegenüberstellung des medianen Wirkeintritts deutet darauf hin, dass <b>Sebetralstat einen langsameren Wirkeintritt aufweist als der derzeitige Versorgungsstandard, insbesondere gegenüber C1-INH, und dass bei einem</b></p>	Wirkstoff	Arzneimittel	Medianer Wirkeintritt	C1INH	Berinert (i.v.)	ca. <b>0,5 Stunden</b>	Icatibant	Firazyr (s.c.)	ca. <b>0,8 Stunden</b>	Conestat alfa	Ruconest (i.v.)	ca. <b>66–122 Minuten</b>	Sebetralstat	Ekterly (oral)	ca. <b>1,68 Stunden</b> ; bis zu 12 h ohne Linderung bei fast 25 %	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Wirkstoff	Arzneimittel	Medianer Wirkeintritt														
C1INH	Berinert (i.v.)	ca. <b>0,5 Stunden</b>														
Icatibant	Firazyr (s.c.)	ca. <b>0,8 Stunden</b>														
Conestat alfa	Ruconest (i.v.)	ca. <b>66–122 Minuten</b>														
Sebetralstat	Ekterly (oral)	ca. <b>1,68 Stunden</b> ; bis zu 12 h ohne Linderung bei fast 25 %														

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>relevanten Patientenanteil keine Symptomlinderung innerhalb von 12 Stunden nach Einnahme der ersten Dosis eintritt.</b>	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Kalvista, Sebetralstat (Ekterly) Fachinformation, Stand September 2025.
2. Farkas et al. (2025); J Allergy Clin Immunol Pract 2025;13:3094-103. Long-Term Safety and Effectiveness of Sebetralstat: Interim Analysis of KONFIDENT-S Open-label Extension.
3. Craig TJ, et al. (2009); J Allergy Clin Immunol 2009;124(4):801–8. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks.
4. Cicardi M, et al. (2010); N Engl J Med 2010;363:532–41. Icatibant, a New Bradykinin-Receptor Antagonist, in Hereditary Angioedema
5. Zuraw BL, et al. (2010); J Allergy Clin Immunol 2010;126(4):821–827. Recombinant human C1-inhibitor for the treatment of acute angioedema attacks in patients with hereditary angioedema.

## 5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.02.2026
Stellungnahme zu	Sebetralstat (Ekterly)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Tobias Herden, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Januar 2026 eine Nutzenbewertung zu Sebetralstat (Ekterly) von KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Sebetralstat ist zugelassen als symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse einer doppelt verblindeten, placebokontrollierten Cross-over-Studie stellt die G-BA-Geschäftsstelle keine signifikanten Effekte fest. Das pharmazeutische Unternehmen beansprucht einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund einer frühen Symptomverbesserung und Kontrolle der Attacke.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Endpunkte Composite VAS, Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation sowie Verwendung von konventionellen Therapien nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p>	<p><b>Composite VAS</b></p> <p>Der pU legt einen kombinierten Endpunkt vor, der die HAE-Symptome kombiniert auswertet. Es wird jeweils das Ausmaß der HAE-Symptome (abdominale Schmerzen, Hautschmerzen, Hautschwellungen) erhoben und auf der visuellen Analogskala von 0 („keine“) bis 100 („sehr schwere“) eingeordnet. Augenscheinlich wird aus dem Durchschnitt der 3 abgefragten Symptome die zusammengesetzte VAS als Gesamtscore gebildet.</p> <p><u>Patientenrelevanz und Validität</u></p> <p>Die jeweilig abgefragten Symptome/Schmerzen werden als Einzelsymptome als patientenrelevant bewertet. Es konnte in den</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die Zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Unterlagen jedoch nicht identifiziert werden, inwiefern die einzelnen Endpunkte in ihrem Schweregrad und in ihrer Bedeutung für die Patientinnen und Patienten hinreichend vergleichbar sind und eine Gesamtscorebildung grundsätzlich ermöglichen könnten. Die Gesamtscorebildung ist zudem nicht eindeutig beschrieben und es liegen insbesondere zur Validität des Gesamtscores keinerlei Informationen vor.</p> <p>Infolgedessen wird der Endpunkt nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><b>Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation</b></p> <p>Die Einnahme einer zweiten Studienmedikationsgabe stellt per se kein patientenrelevantes Ereignis dar. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, welches Ereignis zu der Gabe einer zweiten Dosis der Studienmedikation im Rahmen der Behandlungsphase führte.</p> <p><b>Verwendung von konventionellen Therapien</b></p> <p>Die Einnahme einer konventionellen Therapie stellt per se kein patientenrelevantes Ereignis dar. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist unklar, welches Ereignis (Veränderung eines PRO, Ermessen des Prüfpersonals) zu der Gabe einer konventionellen Therapie im Rahmen der Behandlungsphase führte.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

**5.6 Stellungnahme von Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin,  
Institut für Allergieforschung**

Datum	05. Feb 2026
Stellungnahme zu	Sebetralstat Ekterly
Markus Magerl	<i>Markus Magerl</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

<p>Die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschuss bezüglich des Wirkstoffs Sebetralstat vom 15. Januar 2026 ist eine hochinteressante Lektüre. Mit der Beschränkung der auszuwertenden Daten auf jene der Zulassungsstudie KONFIDENT verzichten die Autoren allerdings auf die klinische Perspektive, die bei einer Beurteilung des Nutzens von Sebetralstat von entscheidender Bedeutung ist. Bei der bedarfsweisen Behandlung von Attacken des hereditären Angioödems ist die frühzeitige Anwendung der Medikation entscheidend für das Outcome. In der klinischen Praxis vermitteln die Behandler den Patienten die Empfehlungen der Leitlinien, alle Attacken für eine Behandlung in Betracht zu ziehen und diese Behandlung so früh wie möglich durchzuführen. Bislang ist die Adhärenz der Patienten zu diesen Empfehlungen jedoch unzureichend, wie Datenerhebungen übereinstimmend zeigen. Laut Christiansen et al. behandeln nur knapp 20% der Patienten ihre Attacke innerhalb einer Stunde nach dem Auftreten der ersten Symptome, sogar bei lebensbedrohlichen Rachenattacken sind es gerade einmal 25%, die innerhalb der ersten Stunde behandeln<sup>1</sup>, im Median sind es zwei Stunden. In der Vergangenheit wurde vermutet, dass diese Verzögerung vor allem auf den Umstand zurückzuführen ist, dass die bislang verfügbaren Bedarfsmedikamente ausschließlich als Injektion zu verabreichen sind.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
---	--

<sup>1</sup> Christiansen S et al. On-demand treatment of hereditary angioedema attacks: Patient-reported utilization, barriers, and outcomes. Ann Allergy Asthma Immunol. 2025 May;134(5):570-579.e4. doi: 10.1016/j.anai.2024.12.012. Epub 2024 Dec 16. PMID: 39694088.

<p>Die Veröffentlichung von Farkas et al. <sup>2</sup> scheint diese Vermutung zu bestätigen: In der Interimanalyse der KONFIDENT-S Open-label Extension Studie sank die Zeit zwischen dem ersten Symptom der Attacke und der Einnahme der oralen Bedarfsmedikation auf 9 Minuten (Median). Eine Verkürzung der Zeit bis zur Behandlung im Vergleich zu den injizierbaren Bedarfsbehandlungen war im Vorfeld von den Behandlern wohl erwartet worden, das Ausmaß der Verkürzung vom Stunden- in den niedrigen Minutenbereich war hingegen überraschend. Diese niedrige Schwelle zur Einnahme der Notfallmedikation kann bei der Indikation hereditäres Angioödem lebensrettend sein, weshalb die Verfügbarkeit einer oralen Bedarfsmedikation von Behandlern und Patienten seit Jahren herbeigesehnt wurde.</p> <p>Von der Wirksamkeit und Sicherheit von Sebetrastat waren sowohl die Editoren und Reviewer des New England Journal of Medicine als auch die Bewerter bei der EMA und der FDA überzeugt. Die klinischen Daten dazu sind eindeutig. Die Autoren der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses hingegen kommen zu dem Schluss, dass der Effekt von Sebetrastat nicht bewertbar und die Bewertung der Sicherheit nicht möglich sei. Dabei argumentieren die Autoren auf einem hohen statistischen Niveau, dem sich der Leser mit durchschnittlichen statistischen Kenntnissen streckenweise nur mühevoll nähern kann. Den statistischen Sachverstand der Autoren wage ich nicht im Ansatz anzuzweifeln, dennoch bleiben auch nach wiederholter Lektüre der Nutzenbewertung einige Aspekte der Argumentation unklar, die ich in der folgenden Tabelle benennen möchte.</p>	

<sup>2</sup> Farkas, Henriette et al. Long-Term Safety and Effectiveness of Sebetrastat: Interim Analysis of KONFIDENT-S Open-label Extension The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, Volume 13, Issue 11, 3094 - 3103.e5

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 41, Kap 4.3	<p>Zitat: „Weiterhin ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie auf laryngeale HAE-Attacken unklar, da in der Studie ein abweichender Behandlungsalgorithmus für milde und moderate Attacken operationalisiert worden ist. Weiterhin waren schwere und sehr schwere laryngeale HAE-Attacken nicht als qualifizierende HAE-Attacken operationalisiert, und wurden somit nicht in die Auswertung einbezogen.“</p> <p>Anmerkung: Das Auftreten laryngealer Attacken beim hereditären Angioödem ist grundsätzlich als lebensbedrohliche Situation zu werten. Ein auf diese Situation angepasster Behandlungsalgorithmus ist aus ethischen Überlegungen heraus unumgänglich. Aus der Erfahrung mit früheren Studien weiß ich, dass die damit befassten Behörden im Vorfeld einer klinischen Studie größten Wert auf die Berücksichtigung ethischer Belange und Risikominimierung im Hinblick auf laryngeale Attacken legen. Aus diesem Umstand einen Mangel zu konstruieren, halte ich für nicht gerechtfertigt, zumal es sich in der Auswertepopulation um gerade einmal 2 Attacken handelt (“A subgroup analysis of laryngeal attacks at baseline was not feasible</p>	<p><u>Auswertungsstrategie</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte nicht im herkömmlichen Sinne auf Basis der randomisierten Patientinnen und Patienten, sondern auf Basis der mit der Studienmedikation behandelten HAE-Attacken. Gemäß Studienprotokoll mussten die HAE-Attacken zunächst als „geeignete Attacken“<sup>4</sup> eingestuft worden sein, um mit der Studienmedikation behandelt werden zu können. Jedoch wurden während des Studienverlaufs mit der SAP-Version 2 vom 1. Dezember 2023 weitere Kriterien für die Charakterisierung von Attacken festgelegt, die zur Aufnahme in die Auswertungen qualifizieren würden. Nur diejenigen geeigneten Attacken, die tatsächlich mit der Studienmedikation behandelt worden waren, wurden als „qualifizierende Attacken“ eingestuft. Entsprechend wurden nur „qualifizierende Attacken“ dokumentiert und für die Auswertung berücksichtigt. Demzufolge liegen keine Angaben darüber vor, wie viele randomisierte Personen während der Studie eine HAE-Attacke hatten, die zwar geeignet war, um mit der Studienmedikation behandelt zu werden, jedoch keine</p>

<sup>4</sup> Folgende Kriterien u. a. mussten für die Definition einer „geeigneten Attacke“ erfüllt sein: - keine schwere laryngeale Attacke; - der Beginn der Attacke musste identifizierbar sein; - eine Auswaschphase von mindestens 48 Stunden musste zwischen der Behandlung mit der konventionellen Bedarfsmedikation oder Studienmedikation eingehalten werden; weitere Kriterien siehe Nutzenbewertung, Kapitel 2.2.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>because only eight of these attacks occurred: the 300-mg dose was administered after two such attacks <sup>3</sup>)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ggf. Korrektur</p>	<p>Studienmedikation zur Behandlung ihrer Attacke erhielten. Insofern können keine Angaben darüber gemacht werden, wie viele geeignete HAE-Attacken tatsächlich in der Studie aufgetreten sind. Ebenso liegen keine Angaben darüber vor, wie viele HAE-Attacken aufgetreten sind, bei denen nicht alle Kriterien der Definition einer „geeigneten Attacke“ erfüllt waren.</p> <p>Für die Auswertung wurden insgesamt 264 qualifizierende HAE-Attacken berücksichtigt, davon wurden 87 Attacken mit der zulassungskonformen 300 mg Sebetralstat-Dosierung und 84 mit Placebo behandelt.</p>
Seite 44, Kap 4.7	<p>Zitat: „Es wurden Auswertungsfenster spezifiziert, in denen die Erhebung der UE durchgeführt werden sollte. Inwiefern UE außerhalb von diesen Auswertungsfenstern erhoben worden sind, kann insbesondere für UE nicht abschließend bewertet werden. Eine Nachbeobachtungszeit von UE für 48 Stunden erscheint recht kurz.“</p> <p>Anmerkung: In klinischen Studien nach GCP Standard werden unerwünschte Ereignisse in aller Regel bei jedem Patientenkontakt</p>	<p>Insgesamt wurden keine Auswertungen zu den Sicherheitsendpunkten eingereicht, die sowohl die Verbundenheit der Daten adäquat berücksichtigen, als auch das 2x2-Cross-over-Design auf Personenebene einbeziehen. Zudem liegen keine Angaben über die mediane Beobachtungsdauer der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Weitere Unsicherheiten ergeben sich durch die Art der Erhebung der Sicherheitsendpunkte, die an eine stattgefunden HAE-Attacke gekoppelt war. Aufgrund dessen kann eine fehlende</p>

<sup>3</sup> Riedl MA et al.; KONFIDENT Investigators. Oral Sebetralstat for On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. N Engl J Med. 2024 Jul 4;391(1):32-43. doi: 10.1056/NEJMoa2314192. Epub 2024 May 31. PMID: 38819658.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhoben und dokumentiert. Auch in der vorliegenden KONFIDENT-Studie war die Erhebung UEs selbstredend nicht auf die 48 Stunden nach IMP-Einnahme beschränkt. Das 48h Zeitfenster bezog sich darauf zu beurteilen, ob die UEs IMP-bedingt waren. Angesichts der kurzen Plasmahalbwertszeit von Sebtralstat erscheint mir dieses Zeitfenster als völlig ausreichend.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ggf. Korrektur</p>	<p>Berichterstattung von Beobachtungszeiten bei Personen ohne qualifizierende Attacken nicht sicher ausgeschlossen werden.</p> <p>Darüber hinaus ist festzustellen, dass die vorzeitige Beendigung der Studie von der Zulassungsbehörde (EMA) kritisch angemerkt wurde. Dadurch wurden von den zunächst vorgesehenen 84 Personen lediglich 68 Patientinnen und Patienten mit allen zugewiesenen Prüfpräparaten behandelt. Darüber hinaus war aufgrund des Cross-over-Studiendesigns und wegen der geringen Anzahl an aufgetretenen HAE-Attacken sowie der zu kurzen Expositionsdauer gegenüber Sebtralstat eine lange Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten unter der zulassungskonformen Sebtralstat-Dosierung nicht möglich.</p> <p>Insgesamt lassen sich die Sicherheitsendpunkte auf Basis der vorliegenden Unterlagen aufgrund der genannten Unsicherheiten nicht abschließend beurteilen.</p>
Seite 22, Kap. 2.4	<p>Zitat: „Die Studie wurde somit folglich nicht als 2x2-Cross-over-Design-Studie auf Patientenebene ausgewertet, sondern auf Attackenebene. Die Annahme, dass jede Attacke unabhängig voneinander auftritt ohne individuenspezifische Triggerfaktoren wie z. B. Lebensphasen, dauerhafte Prophylaxe o. ä. kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht nachvollzogen werden,</p>	<p><u>Studiendauer</u></p> <p>Die Studie KONFIDENT wurde ereignisgesteuert durchgeführt. Gemäß Studienprotokoll war vorgesehen, dass jede randomisierte Person eine komplette Behandlungssequenz von drei verschiedenen Attacken absolviert und entsprechend mit 300 mg Sebtralstat, 600 mg Sebtralstat und Placebo behandelt wird. Dafür war laut Studienunterlagen zunächst geplant, dass 84</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weshalb das Auswertungsvorgehen nicht als adäquat bewertet wird.“</p> <p>Anmerkung: Ich kann keinen Hinderungsgrund erkennen, die Studie nicht auf Attackenebene auszuwerten. Die Attacken beim hereditären Angiödem sind in aller Regel voneinander gut abgrenzbar, nur selten geht eine Attacke in die nächste über. Über individuenspezifische Triggerfaktoren ist zu wenig bekannt, als dass sie in einer Auswertung berücksichtigt werden könnten. Es ist stark anzunehmen, dass sie bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines IMP eine untergeordnete Rolle spielen.</p> <p>Das HAE ist charakterisiert als eine attackenweise auftretende Erkrankung, deren einzelne Attacken durch symptomfreie Intervalle voneinander getrennt sind. Eine Auswertung auf Attackenebene scheint mir daher geboten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Ggf. Korrektur</p>	<p>Personen jeweils alle drei Prüfpräparate erhalten, um die Studie zu beenden. Gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers im Stellungnahmeverfahren wurde hingegen das Auftreten von mindestens 84 qualifizierenden Attacken pro Behandlung als Kriterium zur Beendigung der Studie herangezogen. Diese Mindestanzahl an qualifizierenden Attacken führte schließlich zur vorzeitigen Beendigung der Studie, und zwar unabhängig davon, ob die behandelten Personen die komplette Behandlungssequenz absolviert hatten oder nicht. Die Auswertung im Studienbericht wurde durchgeführt nachdem 264 qualifizierende HAE-Attacken aufgetreten waren, unabhängig von der jeweiligen Person sowie Behandlungssequenz. Zu diesem Zeitpunkt schieden insgesamt 42 von den 110 behandelten Personen (knapp 40 %) vorzeitig aus der Studie aus, die weniger als 3 qualifizierende Attacken hatten und somit die per Randomisierung zugeteilte Behandlungssequenz nicht bis zum Ende absolvieren konnten.</p> <p>Wie lange die Patientinnen und Patienten in der Studie insgesamt beobachtet wurden, ist nicht bekannt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 39, Kap. 4.1	<p>Zitat: „Es ist unklar, ob die Verblindung im Verlauf einer HAE-Attacke durch fehlende Wirksamkeit aufgehoben sein könnte, da jede teilnehmende Person durch ihre konventionelle Bedarfsmedikation Kenntnis davon haben müsste, wie schnell eine Wirkung des Medikaments eintreten könne.“</p> <p>Anmerkung: In Analogie müsste auch jede therapienaive Person, die bislang ausschließlich den natürlichen, unbehandelten Verlauf einer Attacke kennt, durch die Einnahme einer wirksamen Medikation den Unterschied zum Placebo erkennen. Dieser Argumentation folgend, müsste man bei jeder placebokontrollierten Studie mit einem gut wirksamen Medikament und einem patient reported outcome die Verblindung in Frage stellen, wohingegen unwirksame Medikamente vor einer Entblindung geschützt wären. Ich halte diese Aussage für reine Spekulation, Belege dafür kann ich nicht finden. Sollte die im weiteren Textverlauf erwähnte “Zeit bis zur ersten Einnahme “ den Beleg für obige Aussage darstellen, muss hierbei erwähnt werden, dass solche Unterschiede auch in randomisierten Gruppen durchaus vorkommen können. Darüber hinaus müsste erwähnt werden, dass in der 600 mg Gruppe 41 Minuten im Median bis zur ersten Einnahme vergingen, was deutlich näher an den 51 Minuten des Placebos liegt. Mit einem derart geringen Unterschied lässt sich die Argumentation nicht mehr aufrechterhalten.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Markus Magerl, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Allergieforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Ggf. Korrektur	

**Literaturverzeichnis**

**Siehe Fußnoten**

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**



# Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Sebetralstat**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 23. Februar 2026  
von 10.00 Uhr bis 10.41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH**:

Herr Dr. Kölling

Herr Dr. Schenk

Frau Dr. Jansen

Herr Dr. Niemeyer

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Ulm**:

Herr Prof. Dr. Greve

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité - Universitätsmedizin Berlin**:

Herr Prof. Dr. Magerl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Otsuka Pharma GmbH**:

Frau Zingsheim

Frau Dr. Brecht

Angemeldete Teilnehmende der Firma **CSL Behring GmbH**:

Herr Dr. Fulda

Herr Jülich

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beginnen mit der ersten Anhörung, Sebetralstat zur symptomatischen Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 8 Januar dieses Jahres. Dazu haben wir Einzelstellungen von Herrn Professor Greve und Herrn Professor Magerl erhalten. Es handelt sich um die Markteinführung eines Orphans.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer KalVista Pharmaceuticals Germany müssten anwesend sein Herr Dr. Kölling, Herr Dr. Schenk, Frau Dr. Jansen und Herr Dr. Niemeyer, für das Universitätsklinikum Ulm Herr Professor Dr. Greve, für die Charité - Universitätsmedizin Berlin Herr Professor Dr. Magerl, für Otsuka Pharma Frau Zingsheim und Frau Dr. Brecht, für CSL Behring Herr Dr. Fulda und Herr Jülich sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

**Herr Dr. Kölling (KalVista):** Ich werde starten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Dr. Kölling, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Kölling (KalVista):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute hier Stellung nehmen zu dürfen. Bitte lassen Sie mich kurz unser Team vorstellen: Anwesend sind Herr Dr. Jörn Schenk aus der Medizin, Herr Dr. Marcus Niemeyer, Leiter des Bereichs Market Access und Value Demonstration, und Frau Dr. Janina Jansen, maßgeblich für die Erstellung des Nutzendossiers verantwortlich. Mein Name ist Axel Kölling, ich verantworte den Geschäftsbereich Deutschland-Österreich-Schweiz. Erlauben Sie mir noch zwei Sätze zu unserem Unternehmen: KalVista ist ein US-amerikanisches Biotech-Unternehmen mit Hauptsitz bei Boston. Seit 2005 haben wir unsere deutsche Niederlassung mit dem Sitz in Berlin. Wir, KalVista, konzentrieren uns auf die Entwicklung von niedermolekularen Protease-Hemmern. So ist auch das Produkt Sebetralstat ein Plasmakallikrein-Inhibitor gegen die Erkrankung des hereditären Angioödems, über das wir heute mit Ihnen sprechen, eine Entwicklung unseres Hauses. – Damit übergebe ich an meinen Kollegen, Herrn Niemeyer.

**Herr Dr. Niemeyer (KalVista):** Herzlichen Dank. Wir freuen uns, heute über das Orphan Drug Sebetralstat sprechen zu können. Sebetralstat wird als Akuttherapie zur Behandlung von akuten Attacken des hereditären Angioödems, kurz HAE, bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet. HAE ist eine seltene, genetisch bedingte und vererbte Erkrankung, die sich durch Attacken in Form von Ödemen, Schwellungen auszeichnet. HAE-Attacken treten unvorhersehbar und akut auf, in unterschiedlichen zeitlichen Abständen, Schweregraden und an verschiedenen Körperregionen. Dabei können sie extrem schmerzhaft sein, zu Mobilitätsverlust und sozialer Stigmatisierung führen und die Ausübung des Alltags behindern. Dies und auch die Angst vor der nächsten Attacke sind eine enorme Belastung – physisch und psychisch. Betreffen Attacken den Kehlkopf, kann die Verengung der Atemwege sogar schnell lebensbedrohlich werden. Auch heutzutage kommt es immer noch zu Todesfällen durch schnell fortschreitende Kehlkopfattacken, die nicht rechtzeitig behandelt werden konnten.

Für die Behandlung von HAE stehen den Patienten Langzeitprophylaxen sowie Akuttherapien zur Verfügung. Langzeitprophylaxen haben das Ziel, die Frequenz von HAE-Attacken zu verringern, erreichen jedoch nicht regelhaft eine vollständige Attackenfreiheit. Akuttherapien sind darauf ausgerichtet, die einzelne, jeweils individuelle akute Attacke zu behandeln. Das Ziel ist es, jede einzelne Attacke so früh wie möglich zu stoppen. Je früher die Attacke gestoppt wird, desto geringer sind die Attackenintensität und die Dauer. Das heißt, die Morbidität wird gesenkt. Dabei ist die Zeit vom Erkennen der Attacke bis zur Behandlung kritisch und wichtig. Die Zeit bis zur Behandlung hat einen direkten Einfluss auf die Morbidität und Auflösung jeder einzelnen Attacke und damit auf die gesamte Erkrankung und das Leben der Patientinnen und Patienten.

Auch die gerade im Januar dieses Jahres aktualisierten HAE-Leitlinien empfehlen, dass alle HAE-Attacken unabhängig von Lokalisation und Schwere schnellstmöglich behandelt werden sollten. Dafür sollten Patienten immer genug Akutmedikation bei sich tragen, um mindestens zwei Attacken behandeln zu können. Bisher gab es nur parenterale Akuttherapien, subkutan oder intravenös. Parenterale Akuttherapien in HAE sind nicht hinreichend, um eine leitlinienkonforme Therapie zu ermöglichen, nämlich alle Attacken so früh wie möglich zu behandeln. Diese Akuttherapien sind zwar wirksam, Patienten zögern die Behandlung ihrer Attacke oft stark hinaus oder behandeln die Attacken überhaupt nicht. Dies hängt zum Beispiel mit der Angst vor der Verabreichung oder den Nebenwirkungen zusammen. Außerdem erlauben der Alltag und die jeweilige Situation, zum Beispiel während der Autofahrt oder Arbeitsterminen, nur schwer, sich seine parenterale Akuttherapie wirklich schnellstmöglich zu injizieren. Dadurch nehmen die Schwere und die Dauer der Attacke unnötig zu, und das Leiden der Patienten verlängert sich erheblich.

Sebetralstat ist als erste orale Akuttherapie für HAE-Attacken eine bedeutende Innovation in der HAE-Akuttherapie. Mit Sebetralstat können Patienten die Attacken so früh wie möglich selbstständig behandeln und damit deutlich die Morbidität und die gesamte Krankheitslast senken. Es ist nun erstmalig eine wirklich schnelle und damit auch leitlinienkonforme Behandlung der Attacken möglich. In der Phase-III-Studie KONFIDENT konnte ein signifikant schnelleres Ansprechen, das ist der PGI-C, der primäre Endpunkt, eine signifikant schnellere Reduktion der Attackenschwere und ein signifikant schnelleres Auflösen der Attacke, PGI-S, die sekundären Endpunkte, dokumentiert werden – das alles mit Nebenwirkungen auf Placeboniveau. Der Wirkeintritt nach Einnahmen von Sebetralstat als orale Formulierung ist dabei genauso schnell wie bei parenteralen Therapien.

Diese Ergebnisse sind patientenrelevant und erlauben die Ableitung des Zusatznutzens mit dem Ausmaß „beträchtlich“. Die Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit werden in der Verlängerungsstudie KONFIDENT S eindrucksvoll bestätigt. Besonders auffällig ist, dass Patienten ihre Attacken mit Sebetralstat sehr schnell behandelt haben. In KONFIDENT behandelten die Patienten durchschnittlich innerhalb von 41 Minuten ab Erkennen der Attacke. In der Verlängerungsstudie KONFIDENT S ist diese Zeit sogar auf 9 Minuten abgesunken. Dies ist ein bedeutender und erheblicher Unterschied zu den durchschnittlich fast 4 Stunden Verzögerung bei der Verwendung von parenteralen Therapien. Außerdem konnte eine Korrelation zwischen dem Einsetzen der Verbesserung der Attacke und einem reduzierten Angstgefühl der Patienten in der Studie gezeigt werden.

Sebetralstat erlaubt einen grundlegend anderen Umgang mit akuten Attacken und der Erkrankung an sich. Dies war auch die Grundlage der Bewilligung des BfArM für ein Härtefallprogramm. Erste Patientenerfahrungen aus dem Härtefallprogramm und seit Markteinführung verdeutlichen das Potenzial von Sebetralstat, das Leben der Patienten nachhaltig zu verbessern und die Therapielandschaft zu verändern.

Die HAE-Akuttherapie zielt auf die Behandlung jeder einzelnen, individuell unterschiedlichen Attacke ab. Daher musste ein Studiendesign oder eine Auswertung gewählt werden, die dies ermöglicht. Dies ist komplex und grundlegend anders als die Untersuchung einer

Langzeitprophylaxe, bei der als primärer Endpunkt die Anzahl der noch auftretenden Attacken bezogen auf den individuellen Patienten über einen Zeitraum hinweg gezählt wird.

Der Fokus der Akuttherapie liegt im Gegensatz dazu nicht auf dem einzelnen Patienten, sondern auf der Behandlung der einzelnen Attacke. Die Studie KONFIDENT wurde daher als ereignisgesteuerte Cross-Over-Studie durchgeführt, bei der die Ereignisse, also Attacken, betrachtet werden. Das Cross-Over-Design und die Bewertung jeder einzelnen Attacke ermöglichen die Berücksichtigung des sehr unvorhersehbaren Auftretens von sich stark unterscheidenden HAE-Attacken innerhalb eines Patienten sowie zwischen den Patienten. Darüber hinaus konnte durch das Studiendesign die Verblindung der Studie gewährleistet werden. Es ist also valide und zielführend, die Auswertung von KONFIDENT attackenbasiert durchzuführen.

Die im Nutzendossier dargestellten Analysen berücksichtigen zum Teil bereits einen potenziellen patientenbezogenen Effekt. Wir haben Nachberechnungen mit zwei weiteren unterschiedlichen statistischen Modellen zur Patientenbezogenheit mit der Stellungnahme eingereicht. Diese beantworten unabhängig voneinander die in der Nutzenbewertung durch den G-BA genannten Punkte. Diese Nachberechnungen bestätigen auch bei Berücksichtigung einer möglichen Patientenverbundenheit der Attacken die deutlichen Ergebnisse und Effekte der im Nutzendossier dargestellten Analysen.

Darüber hinaus haben wir die Zeit bis zur Anhörung genutzt, um weitere Ereigniszeitanalysen nachzurechnen. Diese reichen wir sehr gerne nach. Auch diese Analysen zeigen signifikante und erhebliche Vorteile für Sebetralstat, unterstützen sowohl die Daten im Nutzendossier als auch die nachgelieferten binären Analysen und unterstreichen die sehr gute Wirksamkeit von Sebetralstat. Das Studiendesign und die Analysen im Nutzendossier, unterstützt durch die Nachberechnungen, sind daher aus unserer Sicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Diesen sehen wir für Sebetralstat mit dem Ausmaß „beträchtlich“ als gerechtfertigt.

Zusammenfassend deckt Sebetralstat, die erste und bedeutende Innovation der letzten 15 Jahre in der HAE-Akuttherapie, den bis zu dessen Zulassung ungedeckten medizinischen Bedarf nach einer schnell anwendbaren, schnell wirksamen, effektiven und sehr gut verträglichen oralen Akuttherapie für HAE-Attacken. Sebetralstat kann somit die leitlinienkonforme, schnellstmögliche Behandlung aller Attacken ermöglichen und das Leben der Patienten erheblich erleichtern. – Damit freuen wir uns auf Ihre Fragen und vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Herrn Kölling und an Sie, Herr Niemeyer. Die Dinge, die Sie eben als nachreichungsfähig adressiert haben, bitte ich, bis Freitag hier einzureichen. – Die erste Frage geht an die beiden Kliniker, also an Herrn Professor Greve und Herrn Professor Magerl. In der KONFIDENT-Studie war die Behandlung von schweren und sehr schweren laryngealen HAE-Attacken mit dem hier zu bewertenden Wirkstoff ausgeschlossen, obwohl in der Fachinformation diesbezüglich keine Einschränkung vorgesehen ist. Deshalb würde uns zunächst interessieren, ob Sie davon ausgehen, dass auch schwere laryngeale HAE-Attacken im klinischen Alltag mit Sebetralstat behandelt werden können. Es ist nämlich aufgefallen, dass es hier eine Differenz zwischen der Fachinformation und der Studienpopulation gibt. Ich sehe, als erstes hat sich Herr Professor Greve gemeldet. Bitte schön, Herr Greve.

**Herr Prof. Dr. Greve (Universitätsklinikum Ulm):** Ja, vielen Dank, Herr Hecken. Ich bin Hals-Nasen-Ohren-Arzt und kann das relativ gut beurteilen. Wir haben schon die ersten Patienten mit einer laryngealen Attacke bzw. obere Atemwege behandelt, und die Wirksamkeit ist genau gleich. Es macht keinen Unterschied zu den anderen Attacken. Das ist natürlich eine große Relevanz für uns, weil diese Angioödeme schnell und niederschwellig behandelt werden müssen. Da ist es ganz relevant, dass sie frühzeitig behandelt werden. Das funktioniert im klinischen Alltag sehr gut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Herr Professor Magerl, sehen Sie das ähnlich? – Man hört Sie nicht, Herr Magerl. Sie müssen sich entstummeln. Es geht nicht. Vielleicht können Sie eine kurze Bemerkung in den Chat schreiben und versuchen, ob es dann mit dem Entstummeln funktioniert. – Frau Bickel von der KBV, bitte.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Kritik der Fachberatung Medizin äußert sich insbesondere am Studiendesign und an der Auswertung. Dort werden mögliche Periodeneffekte und Carry-Over-Effekte und die Verbundenheit der Daten kritisiert. Uns wäre es ganz lieb, wenn Sie dazu Stellung beziehen können, weil die Bewertung im Moment so aussieht, dass alle diese Morbiditätsendpunkte mit „nicht bewertbar“ einhergehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU?

**Herr Dr. Niemeyer (KalVista):** Ich fange einmal an, Frau Bickel, um Ihre Fragen zu beantworten. Sie hatten den Carry-Over-Effekt angesprochen. Der Carry-Over-Effekt kann insofern ausgeschlossen werden, da wir als Grundlage für den Einschluss von behandelten Attacken in die Auswertung definiert haben, dass mindestens 48 Stunden Zeitabstand zwischen zwei Attacken bestehen muss. Diese 48 Stunden sind aus mehreren Gründen gewählt worden. Maßgeblich dafür ist, dass Sebetralstat mit einer Halbwertszeit von 3,7 Stunden nach 48 Stunden komplett aus dem Körper ausgeschieden ist und damit keinen Effekt mehr hat. Das heißt, nach 48 Stunden gibt es keinen Effekt von Sebetralstat mehr, und ein Carry-Over-Effekt kann ausgeschlossen werden.

Des Weiteren ist es so: Attacken können zwar in hoher Frequenz auftreten, meist liegen zwischen den Attacken aber mehrere Tage bis Wochen. Es gibt Patienten, bei denen das oft auftritt, aber das ist nicht unbedingt der Regelfall. In diesem Fall sehen wir, dass in der Studie KONFIDENT die Zeit zwischen den behandelten Attacken im Median bei mindestens 22 Tagen gelegen hat. Auch das zeigt, dass ein Carry-Over-Effekt bei einem Median von 22 Tagen nicht vorhanden sein kann.

Sie hatten des Weiteren die Patientenbezogenheit angesprochen. Zur Patientenbezogenheit haben wir Daten über die binären Endpunkte nachgereicht, die zeigen, dass die Einfaktorisierung von Patientenbezogenheit über die neuen Analysen die primären Analysen im Dossier bestätigen. Das heißt, wir erachten nach wie vor die Analysen, die wir für das Dossier gefahren haben, als die ausschlaggebenden und aussagekräftigen Analysen, die eine Herleitung des Zusatznutzens erlauben. Wie bereits gesagt, wir haben weitere Analysen zur Ereigniszeit berechnet, auch diese bestätigen die Primäranalysen und zeigen einen erheblichen Zusatznutzen für Sebetralstat. Die reichen wir gerne nach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Jansen vom pU, bitte.

**Frau Dr. Jansen (KalVista):** Um etwas genauer auf die Verbundenheit, die Berechnung und die erwähnten Periodeneffekte einzugehen: Zum einen haben wir bei den MMRM-Modellen, die wir im Dossier dargestellt haben, den Patienten als zufälligen Effekt einbezogen. Wir haben, wie wir erwähnt haben und in der Stellungnahme sehen konnten, auch binäre Analysen nachgereicht. Wir machen das an zwei Modellen. Das war einmal ein logistisches Regressionsmodell, das für die gepaarte Auswertung adäquat ist und schon in anderen Nutzenbewertungen verwendet wurde. Hier ist die Terme Periode eingeschlossen – also die Periodeneffekte wurden hier wie in den anderen Auswertungen berücksichtigt –, Sequenz und die Behandlung als fixe Effekte sowie Baseline, wenn sie denn vorhanden war, und der Patient genestet in die Sequenz als zufälliger Effekt. Das unterstützt unsere Auswertung aus dem Dossier, da sich vergleichbare Effekte in beiden Auswertungen zeigen.

Unterstützend haben wir darüber hinaus eine gepaarte Auswertung mit der Stellungnahme eingereicht, in die nur die Attacken der Patienten einbezogen wurden, die sowohl eine Attacke mit Placebo als auch eine Attacke mit der zulassungskonformen Dosis Sebetralstat hatten. Hier wurden dann die Risikodifferenz, das Risk Ratio und das Odds Ratio stratifiziert, mittels

Mantel-Haenszel-Methode ermittelt und der P-Wert mittels McNemar-Test berechnet. Zusammenfassend: Wir haben sowohl in den MMRM-Modellen im Dossier den Patienten und die Periodeneffekte einbezogen sowie in den nachgereichten logistischen Regressionsmodellen und der gepaarten Auswertung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Jansen. – Frau Bickel, haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Bickel:** Ja, ich würde gerne noch an die Fachberatung Medizin adressieren, ob das aus ihrer Sicht erst einmal einige Fragen beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bilek, bitte. – Herr Bilek, Sie müssen sich entstimmen. Es geht auch nicht. Heute ist der Wurm drin.

**Herr Bilek:** Hört man mich jetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Bilek:** Danke schön für die Frage. Ja, der pU hat einmal Auswertungen auf der Datenebene und einmal auf der Personenebene nachgeliefert. So, wie die Responderanalysen jetzt im Amendment dargestellt worden sind, würde ich sagen, dass die Verbundenheit der Daten adäquat berücksichtigt worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Vielen Dank. Darf ich noch eine Frage stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Bickel:** Die nächste bezieht sich auf die SUE. Auch hier ist die Fachberatung Medizin zu dem Schluss gekommen, dass diese nicht bewertbar seien. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer hierzu noch einmal Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Niemeyer (KalVista):** Frau Bickel, da würde ich gerne Rückfrage halten, was genau Sie meinen, denn das erschließt sich mir gerade noch nicht. Tut mir leid.

**Frau Bickel:** Ein Kritikpunkt der Fachberatung Medizin war, dass die SUE zu wenig lange nachbeobachtet wurden. Das ist auch im EPAR adressiert. Die Fachberatung Medizin kommt bei den SUE zu „nicht bewertbar“. Sie sagen, die sind aufgrund der zu kurzen Nachbeobachtungszeit nicht bewertbar.

**Herr Dr. Niemeyer (KalVista):** Okay, danke für die Erklärung. Das habe ich verstanden und kann es hoffentlich beantworten. Wichtig ist zu erwähnen, dass UE über den gesamten Studienzeitraum erfasst wurden, vom Studienstart bis zum Studienende. Jedes UE wurde bis zur Auflösung beobachtet und in die Analyse eingeschlossen. Das, was wir darüber hinaus gemacht haben, ist: Für 48 Stunden ab Behandlung mit Prüfmedikation haben wir diesen Zeitraum als Zusatzanalyse, als On-Demand, On-Treatment-Effekt definiert, um einen direkten Einfluss, potenziellen Effekt der Studienmedikation auf ein UE darzustellen. Diese 48 Stunden sind eine Zusatzanalyse. Noch einmal: Jedes UE ist bis zur Auflösung über den ganzen Studienzeitraum beobachtet worden. Es ist also kein UE nicht in die Auswertung eingeflossen. Ich hoffe, das erklärt Ihre Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Vielleicht kann Herr Bilek auch dazu eine Einschätzung geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich gebe ihm das Wort, aber normalerweise diskutieren wir das immer intern. Herr Bilek, bitte.

**Herr Bilek:** Genau, danke. Ich hätte eine Frage in die ähnliche Richtung gehabt. Im Studienprotokoll haben Sie gesagt, 25 Wochen sollte die Studiendauer ungefähr dauern, von

Randomisierung des Patienten bis zur finalen Visite, und insgesamt 25 Wochen wären dann die Beobachtungszeit. Dazu wäre meine Frage, inwiefern Sie noch Beobachtungszeiten für die Studiendauern der einzelnen Patienten nachliefern könnten bzw. haben Sie gerade gesagt, 48 Stunden nach Beobachtungsdauer, auch außerhalb der Attacken, wenn ich das richtig verstanden habe. Mich interessiert, wie man das dann zugeordnet hat. Zu welcher Attacke wurden die UE zugeordnet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Niemeyer.

**Herr Dr. Niemeyer (KalVista):** Ich hoffe, ich habe Ihre Frage richtig verstanden. UE wurden über den ganzen Studienzeitraum aufgenommen. Sind sie in den Zeitraum von 48 Stunden ab Behandlung mit der Studienmedikation gefallen, galten sie als potenziell on-treatment-related. So haben wir sie auch in den Daten dargestellt. Es ist keine Doppelzählung, es ist eine Zusatzanalyse der UE auf diesen 48-Stunden-Zeitraum bezogen. Die gesamte Anzahl der UE in der Studie ist auch dargestellt. Zur Gesamtanzahl der UE muss man sagen, wir reden über sehr wenige UE und das zudem auf Placeboniveau. Wir sehen eigentlich ein sehr klares Sicherheitsprofil von insgesamt allen UE. Auch wenn man die Zusatzanalyse von 48 Stunden betrachtet, sehen wir UE ebenfalls nur auf Placeboniveau. Hat das Ihre Frage beantwortet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bilek?

**Herr Bilek:** Ja, so richtig noch nicht. Außerhalb der 48-Stunden-Daten haben wir keine UE quasi on-treatment gesehen.

**Herr Dr. Niemeyer (KalVista):** Außerhalb der 48 Stunden sind keine UE als potenziell treatment-related eingestuft, weil die 48 Stunden das gleiche Prinzip bei den Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten haben. Mit den 3,7 Stunden Halbwertszeit von Sebetralstat ist nach 48 Stunden kein Effekt auf die Studienmedikation mehr zurückführbar. Sebetralstat ist aus dem Körper ausgeschieden und kann keinen Effekt mehr haben. Deshalb ist das 48-Stunden-Zeitfenster so gewählt worden. Damit kann man sagen, alles was nach den 48 Stunden passiert, ist zwar als UE erfasst, aber in der Zusatzanalyse nicht mehr als potenziell on-treatment related dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bilek, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Herr Bilek:** Ja, genau, zu dem Thema Beobachtungszeit der Patienten in der Studie: Wurde die erhoben oder liegt die nicht vor?

**Herr Dr. Niemeyer (KalVista):** Die Beobachtungszeit der Patienten? Sie meinen, wie lange die Patienten in der Studie waren?

**Herr Bilek:** Genau. Ich habe eben gesagt, dass die Studiendauer 25 Wochen vorgesehen war, in der drei HAE-Attacken auftreten sollten. Das war so im Studienprotokoll vorgegeben. Dann haben Sie die Studie vorzeitig beendet, nachdem die gesammelte Attackenanzahl aufgetreten ist. Es wäre wichtig zu wissen, wie lange die Beobachtungszeit der Patienten in der Studie war.

**Herr Dr. Niemeyer (KalVista):** Wir haben uns gerade angeschaut und gefragt, ob wir eine Zeit einer Patientenbeobachtung haben. Das wissen wir in der Tat nicht. Da müssten wir nachfragen. Was wir auf jeden Fall sagen können, ist, dass die Studie, wie Sie es dargestellt haben, attackenbasiert durchgeführt worden ist, nicht auf den Patienten bezogen. Nach der erreichten Anzahl der Attacken, die die statistische Power ergeben hat, haben wir die Studie geschlossen.

Jeder einzelne Patient hat ganz unterschiedlich Attacken, das heißt ganz unterschiedlich in Frequenz, Intensität, Dauer, Ausprägung. Das heißt, auch wenn wir eine Analyse pro Patienten über einen Zeitraum machen würden, hat das eigentlich keine Aussagekraft auf die Bewertung als solches, weil jeder Patient in seinem Leben so unterschiedlich frequente und ausgeprägte Attacken hat. Da gibt es keinen Mechanismus, kein Schema, dass jeder Patient gleichmäßig über x Wochen oder über x Tage immer wieder eine Attacke hat. Wenn es um das Verständnis

der Attacken, des Attackenverlaufs des Patienten, der HAE-Erkrankung geht, können das die anwesenden Kliniker sicherlich noch einmal verdeutlichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bilek?

**Herr Bilek:** Ja, okay. Dürfte ich noch kurz eine Frage stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Bilek:** Sie haben Attacken mit „qualifizierend“ und „geeignet“ definiert. Uns würde interessieren, weil Sie quasi Kriterien aufgestellt haben, wann eine HAE-Attacke geeignet gewesen ist, um mit der Medikation behandelt zu werden, wie viele HAE-Attacken insgesamt in der Studie aufgetreten sind, die möglicherweise nicht behandelt worden sind, auch, wie viele Patienten in das FAS eingegangen sind, die in einer nicht zulassungskonformen Dosierung waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Niemeyer.

**Herr Dr. Niemeyer (KalVista):** Jede Attacke, die mit dem Prüfpräparat behandelt wurde, ist eine qualifizierende Attacke oder wurde als qualifizierende Attacke gewertet und ist somit in die Auswertung eingegangen. Geeignete Attacken waren die Attacken, die prinzipiell für eine Behandlung mit der Prüfmedikation infrage gekommen sind. Dafür gab es verschiedene Kriterien. Zum einen musste die vorher liegende Attacke mindestens 48 Stunden von der jetzigen Attacke entfernt sein. Es durfte sich nicht um eine Larynxattacke handeln. Der Attackenbeginn musste vom Patienten klar erkennbar und definierbar sein. Der Patient musste in der Lage sein, ein E-Diary für die mindestens nächsten vier Stunden zu führen, und es musste eine Televisite über die vorher liegende Attacke, wenn es eine gab, durchgeführt worden sein. Waren diese Kriterien erfüllt, handelt es sich um eine geeignete Attacke, heißt geeignet, um mit der Prüfmedikation behandelt zu werden. Wurde die Attacke mit der Prüfmedikation behandelt, war sie eine qualifizierende Attacke. Jede mit Prüfmedikation behandelte Attacke ist in die Auswertung eingeschlossen worden.

Nicht behandelte Attacken – die Daten dazu kennen wir nicht. Wir wissen nicht, ob Patienten Attacken hatten, die sie nicht behandelt haben und aus welchen Gründen sie nicht behandelt haben. Das ist nicht im Studiendesign abgefragt worden, sondern sobald eine Attacke geeignet war, ist sie erfasst worden und dann als qualifizierende Attacke in die Auswertung eingeflossen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bilek, ist die Frage beantwortet?

**Herr Bilek:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Das habe ich auch noch nicht ganz verstanden. Warum differenziert man zwischen geeigneten und qualifizierenden Attacken? Das verstehe ich nicht. Wenn Sie sagen, wir wissen nicht, wie viel von den – Oder Sie wissen nicht, wie viele qualifizierende Attacken sich möglicherweise qualifiziert haben, die dann nicht behandelt wurden. Das wissen Sie nicht. Ich habe es immer noch nicht ganz verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Niemeyer noch einmal.

**Herr Dr. Niemeyer (KalVista):** Ja, ich versuche es gerne noch einmal: Eine qualifizierende Attacke ist eine Attacke, die mit dem Prüfmedikament oder dem Prüfpräparat, ob es Verum oder Placebo ist, behandelt wurde. Das ist eine qualifizierende Attacke. Alle Attacken, die mit Prüfmedikation behandelt wurden, sind qualifizierende Attacken. Alle qualifizierenden Attacken sind in die Auswertung eingeschlossen worden. Da gibt es keinen Verlust. Da sind alle eingeführt.

Eine geeignete Attacke ist eine Attacke über die Kriterien, die ich eben genannt habe, die überhaupt geeignet ist und infrage kommt, dass sie mit der Prüfmedikation behandelt wird.

Das ist der Unterschied. Im Prinzip beschreibt man eine Attacke mit den Rahmenbedingungen keine schwere Larynxattacke, die muss 48 Stunden auseinanderliegen, damit man den Carry-Over-Effekt vermeidet usw. usf., damit sie infrage kommt, mit der Prüfmedikation behandelt zu werden und dann eine Aussage über die Wirksamkeit und Sicherheit erlaubt. Sobald diese Kriterien erfüllt waren und der Patient diese Attacke, die geeignet war, behandelt hat, ist sie eine qualifizierende Attacke gewesen und damit in die Auswertung eingeflossen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Sie kennen die Differenz zwischen geeigneter und qualifizierender Attacke nicht, weil da theoretisch bei der Geeignetheit noch mehr gewesen sein könnten.

**Herr Dr. Niemeyer (KalVista):** Das kann theoretisch der Fall sein, ja. Mein Kollege, Herr Schenk, würde gerne noch etwas hinzufügen, wenn Sie erlauben, Herr Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Herr Dr. Schenk (KalVista):** Ich glaube, ein ganz wichtiger Punkt, den man beachten muss, ist, dass wir versucht haben, die Studie so eng wie möglich an den internationalen Leitlinien anzulehnen. Nach den internationalen Leitlinien ist es so, dass dem Patienten sehr viel Freiheit gegeben wird, wie er seine Attacken behandelt. Es ist auch hier so, dass die Patienten nicht alle Attacken behandeln mussten, die in der Studie eingeschlossen waren, sondern sie konnten frei entscheiden, ob sie die Attacke mit dem Prüfpräparat behandeln wollten oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt hat sich Herr Mejda gemeldet. Frau Groß, ich habe Sie nicht vergessen. Herr Mejda von der Fachberatung Medizin, bitte.

**Herr Mejda:** Sie haben eingangs ausgeführt, dass es wichtig ist, jede einzelne Attacke so früh wie möglich zu stoppen. Warum haben Sie dann diese Auswahl gewählt, wo zwischen geeigneten und nicht geeigneten Attacken unterschieden wird und die nicht geeigneten Attacken mit der Medikation nicht gestoppt werden können? Das konnte ich noch nicht ganz nachvollziehen.

**Herr Dr. Schenk (KalVista):** Wie ich bereits erwähnte, hatten die Patienten die Freiheit, selbst zu entscheiden, was sie behandeln wollen und was nicht. Natürlich ist der Patient nach den Leitlinien angehalten oder es wird empfohlen, dass alle Attacken so schnell wie möglich behandelt werden sollen, und mit unserem Medikament wollen wir den Patienten die Möglichkeit dazu geben. Wie wir aus den Erfahrungen der Studie gesehen haben, hat das sehr gut geklappt. Nur ist es so, dass man im Rahmen einer klinischen Studie auch Attacken ausschließen muss, die von Anfang an insgesamt nicht auswertbar wären, beispielsweise Attacken, die so schnell nach der vorhergehenden Attacke auftreten, dass wir zum Beispiel einen Carry-Over-Effekt hätten. Um das zu gewährleisten, haben wir diese Vorqualifizierung der Attacke im Rahmen des Studienprotokolls vorgenommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dankeschön. – Herr Mejda, ist die Frage beantwortet?

**Herr Mejda:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, Ihre Frage auch?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann gebe ich noch zu Protokoll, dass Herr Professor Magerl bezogen auf den vorherigen Komplex geschrieben hat, dass er sich den Aussagen von Herrn Greve hinsichtlich der laryngealen Attacken anschließt. Er sieht also hier auch, dass die Patienten darauf ansprechen. Dann habe ich jetzt Frau Groß vom GKV-SV.

**Frau Groß:** Ich habe eine Frage, die sich auf mögliche Rebound-Effekte bezieht. Wie häufig kommt es bei der Behandlung von HAE-Attacken zu einem Rebound, nachdem sich anfänglich eine Verbesserung gezeigt hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Geht die Frage an die Kliniker?

**Frau Groß:** Ja, genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Greve hat sich als Erster gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Greve (Universitätsklinikum Ulm):** Ja, solche Rebound beobachtet man. Es gibt Medikationen, da tritt das bei 10 Prozent der Fälle auf. Das kann es geben, es ist aber selten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Magerl, sind Sie jetzt wieder mit dem Ton dabei?

**Herr Prof. Dr. Magerl (Charité - Universitätsmedizin Berlin):** Ich hoffe, man kann mich hören. – Ich kenne ähnliche Zahlen, sogar etwas höher. Es sind knapp 20 Prozent bei mit Icatibant behandelten Attacken, von denen Patienten berichten, dass sie nach anfänglicher Besserung nach 6 bis 12 Stunden, selten später, wieder aufflammen und einer zweiten Behandlung bedürfen. Bei Behandlungen mit C1-Inhibitor sieht man so etwas in aller Regel nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Magerl. – Herr Schenk vom pU ergänzend, bitte.

**Herr Dr. Schenk (KalVista):** Ja, wenn ich das ergänzend noch hinzufügen darf: Bei uns haben wir das als Attacken definiert, die innerhalb von 24 Stunden wieder auftreten. Wir haben so etwas in unserer Studie nicht beobachtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schenk. – Frau Groß, bitte.

**Frau Groß:** Ich habe eine Rückfrage an den pU: Sie haben gesagt, Sie haben das nicht beobachtet. Ich hatte das so verstanden, dass bei einer Verbesserung innerhalb von 4 Stunden nach Einsatz der Medikation die Patientinnen und Patienten zensiert wurden. Habe ich das falsch verstanden? Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Jansen, bitte.

**Frau Dr. Jansen (KalVista):** Ich glaube, hier liegt ein kleines Missverständnis vor. Bei der Zensierung ging es darum, dass Patienten zensiert wurden, die noch konventionelle Akuttherapien verwendet haben. In der Studie KONFIDENT hatten Patienten die Möglichkeit, wenn sie die Studienmedikation genommen haben und nach ungefähr 4 Stunden das Gefühl hatten, irgendwie wirkt es nicht richtig, dass sie noch konventionelle Akuttherapien hinterher nehmen konnten, demnach parenterale Akuttherapien. Die Patienten, die im Verlauf der Attacke nach der Studienmedikation entweder eine zweite Dosis der Studienmedikation oder konventionelle Akuttherapien verwendet haben, wurden zensiert, weil dadurch keine Wirksamkeits- und Sicherheitsaussagen mehr zu der Studienmedikation getroffen werden konnten. Man muss aber dazu sagen, dass in der Studie KONFIDENT über 94 Prozent der Attacken den primären Endpunkt erreicht haben, ohne eine zweite Dosis oder konventionelle Therapien zu nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Jansen. – Frau Groß?

**Frau Groß:** Vielen Dank für die Ausführungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Haben Sie weitere Fragen, Frau Groß?

**Frau Groß:** Nein, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. Dann schaue ich in die Runde. Wer hat weitere Fragen? – Niemand mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf die wesentlichen Punkte der Anhörung hinzuweisen, sofern das gewünscht ist. Herr Dr. Niemeyer. Bitte schön.

**Herr Dr. Niemeyer (KalVista):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken und dem Unterausschuss, für Ihre Fragen und die Diskussion. Ich möchte zum Abschluss gerne die aus unserer Sicht wichtigen Aspekte zusammenfassen: Die für die Akuttherapie valide, attackenbasierte

Auswertung der Daten der Studie KONFIDENT sowie die Langzeitdaten der offenen Verlängerungsstudie KONFIDENT S zeigen eine sehr gute und schnelle Wirksamkeit sowie eine sehr gute placebogleiche Verträglichkeit von Sebetralstat. Die schnelle Zeit bis zur Einnahme von Sebetralstat, die in der Studie KONFIDENT S bei nur 9 Minuten lag, zeigt, dass Patienten nun erstmalig die Chance haben, ihre HAE-Attacken schnellstmöglich, also leitlinienkonform zu behandeln, um wieder schnell am Alltag teilnehmen zu können und ihr Leben zu normalisieren – ein weiteres Ziel der Leitlinien. Dies spiegelt sich auch in den ersten Patientenerfahrungen wider, die anhand des Härtefallprogramms und seit der Markteinführung gesammelt werden konnten. Diese Daten werden durch die weiteren Nachberechnungen, die die vom G-BA gewünschten methodischen Anpassungen enthalten, bestätigt. Es wird noch einmal verdeutlicht, dass die attackenbasierte Analyse valide und zielführend ist und bei den Auswertungen für das Nutzendossier keine Ergebnisse verfälscht oder verbessert wurden.

Sebetralstat deckt den bisher ungedeckten Bedarf an einer wirksamen und sicheren Akuttherapie, die von den Patienten schnellstmöglich und einfach angewendet werden kann. Die orale Verabreichungsform ermöglicht den Patienten einen grundlegend anderen Umgang mit den Attacken und ihrer Erkrankung und erlaubt die Behandlung in allen Lebenssituationen. Damit können Patienten schnell ihre Lebensqualität zurück erhalten und wieder normal an ihrem Alltag teilnehmen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Ich bedanke mich beim Team von KalVista. Ich bedanke mich bei Herrn Professor Greve, bei Herrn Professor Magerl und kann an dieser Stelle die Anhörung schließen. Wir werden das diskutieren, was heute besprochen worden ist. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und unterbreche die Sitzung bis 11 Uhr. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 10:41 Uhr