



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Sebetralstat (D-1248)

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 Einzelstellungnahmen 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 entstimmen. Es geht nicht. Vielleicht können Sie eine kurze Bemerkung in den Chat schreiben und versuchen, ob es dann mit dem Entstimmen 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 entstommen. 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