

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Seladelpar (Seladelpar Gilead®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.03.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzen von SEL gegenüber Placebo auf Endpunktebene (Studie RESPONSE)	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALP	Alkalische Phosphatase
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EG	Europäische Gemeinschaft
ELF	Fortgeschrittene Leberfibrose (Enhanced Liver Fibrosis)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ID	Identifikationsnummer für Diagnosen
KI	Konfidenzintervall
LS-MWD	Kleinste-Quadrate (Least-Squares)-Mittelwertdifferenz
NRS	Numerical Rating Scale
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PGI-C	Patient Global Impression of Change
PGI-S	Patient Global Impression of Severity
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SEL	Seladelpar
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UDCA	Ursodeoxycholsäure
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried/München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Gilead Sciences Ireland UC
Anschrift:	Carrigtohill County Cork, T45 DP77 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Seladelpar
Handelsname:	Seladelpar Gilead®
ATC-Code:	A05AX07
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43368
Pharmazentralnummer (PZN)	19624447
ICD-10-GM-Code	K74.3
Alpha-ID	I135606, I119441, I126870, I5770
ATC-Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code, ASK=Arzneistoffkatalog, GM=German Modification, ICD=Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ID=Identifikationsnummer für Diagnosen, PZN=Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Seladelpar Gilead wird angewendet für die Behandlung der primär biliären Cholangitis (PBC) in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen.	20. Februar 2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. PBC=Primär biliäre Cholangitis, UDCA=Ursodeoxycholsäure		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Nicht zutreffend		
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei Seladelpar (SEL) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V nur nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vorgelegt werden, wenn der Umsatz des Arzneimittels in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Es bedarf keiner Ausführungen zu einer zVT.

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzen von SEL gegenüber Placebo auf Endpunktebene (Studie RESPONSE)

Endpunkte	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Mortalität		
Mortalität	Es ist kein Patient verstorben.	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Morbidität – Biochemisches Ansprechen		
ALP-Normalisierung (ALP ≤1.0 x ULN) Monat 6 Monat 12 Kombiniertes biochemisches Ansprechen Monat 6 Monat 12 ALP – Stetige Analyse Monat 6	RR: 16,40 [2,32; 116,20], 0,0051 RR: 14,80 [2,08; 105,44], 0,0071 RR: 3,60 [2,16; 6,01], <0,0001 RR: 3,09 [1,87; 5,10], <0,0001 LS-MWD: -122,56 [-142,15; -102,98], <0,0001 SMD: -1,70 [-2,05; -1,35]	Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Monat 12	LS-MWD: -117,02 [-144,20; -89,84], <0,0001 SMD: -1,23 [-1,56; -0,90]	
Gesamt-Bilirubin – Stetige Analyse		
Monat 6	LS-MWD: -0,07 [-0,15; 0,01], 0,0896 SMD: -0,26 [-0,56; -0,05]	
Monat 12	LS-MWD: -0,02 [-0,14; 0,11], 0,7777 SMD: -0,04 [-0,35; 0,26]	
Morbidität – Symptomatik^a		
Pruritus NRS – Stetige Analyse		<u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis <u>Für Patienten mit Pruritus NRS ≥4:</u> Ausmaß: Erheblicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Monat 6	LS-MWD: -0,90 [-1,35; -0,45], <0,0001 SMD: -0,58 [-0,89; -0,28]	
Monat 12	LS-MWD: -0,83 [-1,35; -0,31], 0,0018 SMD: -0,47 [-0,78; -0,17]	
Subgruppenanalyse Pruritus NRS ≥4 zu Monat 12	LS-MWD: -1,77 [-2,97; -0,57], 0,0045 SMD: -0,76 [-1,28; -0,24]	
5-D Pruritus Veränderung – Gesamt-Score		
Monat 6	LS-MWD: -1,76 [-2,72; 0,81], 0,0003 SMD: -0,53 [-0,83; -0,22]	
Monat 12	LS-MWD: -2,31 [-3,40; -1,23], <0,0001 SMD: -0,62 [-0,93; -0,31]	
Subgruppenanalyse Pruritus NRS ≥4 zu Monat 6	LS-MWD: -3,42 [-5,32; -1,51], 0,0006 SMD: -0,91 [-1,43; -0,38]	
5-D Pruritus Veränderung – Subdomäne Grad		
Monat 6	LS-MWD: -0,35 [-0,56; -0,15], 0,0008 SMD: -0,49 [-0,80; -0,19]	
Monat 12	LS-MWD: -0,38 [-0,61; -0,15], 0,0016 SMD: -0,47 [-0,77; -0,16]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
5-D Pruritus Veränderung – Subdomäne Dauer		
Monat 6	LS-MWD: -0,18 [-0,39; 0,02], 0,0731 SMD: -0,26 [-0,56; 0,04]	
Monat 12	LS-MWD: -0,40 [-0,63; -0,16], 0,0011 SMD: -0,49 [-0,79; -0,19]	
Subgruppenanalyse Pruritus NRS ≥ 4 zu Monat 12	LS-MWD: -0,71 [-1,22; -0,20], 0,0075 SMD: -0,70 [-1,21; -0,18]	
5-D Pruritus Veränderung – Subdomäne Beeinträchtigung		
Monat 6	LS-MWD: -0,47 [-0,73; -0,20], 0,0006 SMD: -0,50 [-0,81; -0,20]	
Monat 12	LS-MWD: -0,60 [-0,91; -0,29], 0,0002 SMD: -0,57 [-0,87; -0,26]	
Subgruppenanalyse Pruritus NRS ≥ 4 zu Monat 6	LS-MWD: -0,97 [-1,55; -0,40], 0,0012 SMD: -0,85 [-1,38; -0,33]	
5-D Pruritus Veränderung – Subdomäne Verlauf		
Monat 6	LS-MWD: -0,31 [-0,68; 0,06], 0,0981 SMD: -0,25 [-0,55; 0,06]	
Monat 12	LS-MWD: -0,47 [-0,90; -0,04], 0,0340 SMD: -0,32 [-0,62; -0,02]	
5-D Pruritus Veränderung – Subdomäne Lokalisation		
Monat 6	LS-MWD: -0,41 [-0,68; -0,14], 0,0034 SMD: -0,43 [-0,73; -0,13]	
Monat 12	LS-MWD: -0,38 [-0,67; -0,10], 0,0085 SMD: -0,39 [-0,69; -0,09]	
Subgruppenanalyse Pruritus NRS ≥ 4 zu Monat 12	LS-MWD: -1,03 [-1,61; -0,44], 0,0009 SMD: -0,89 [-1,41; -0,36]	
5-D Pruritus Veränderung – Modifizierter Gesamt-Score		
Monat 6	LS-MWD: -1,41 [-2,14; -0,68], 0,0002 SMD: -0,55 [-0,86; -0,25]	
Monat 12	LS-MWD: -1,79 [-2,60; -0,97], <0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Subgruppenanalyse Pruritus NRS ≥ 4 zu Monat 6	SMD: -0,63 [-0,94; -0,33]	
Monat 12	LS-MWD: -2,89 [-4,43; -1,34], 0,0004 SMD: -0,94 [-1,47; -0,42]	
PGI-S – Stetige Analyse Monat 6	LS-MWD: -0,42 [-0,61; -0,23], <0,0001 SMD: -0,64 [-0,95; -0,32]	
Monat 12	LS-MWD: -0,10 [-0,32; 0,11], 0,3453 SMD: -0,14 [-0,44; 0,17]	
PGI-C – Stetige Analyse Monat 6	LS-MWD: -0,45 [-0,88; -0,02], 0,0391 SMD: -0,31 [-0,61; -0,01]	
Monat 12	LS-MWD: -0,41 [-0,85; 0,03], 0,0673 SMD: -0,27 [-0,58; 0,03]	
Fibrose – Lebersteifigkeit (FibroScan®) Monat 6	LS-MWD: -1,15 [-2,67; 0,36], 0,1354 SMD: -0,22 [-0,54; 0,09]	
Monat 12	LS-MWD: -1,37 [-3,09; 0,35], 0,1174 SMD: -0,24 [-0,55; 0,08]	
Fibrose – Erweiterter Leberfibrosetest (ELF-Score) Monat 6	LS-MWD: 0,10 [-0,03; 0,24], 0,1264 SMD: 0,23 [-0,08; 0,53]	
Monat 12	LS-MWD: 0,08 [-0,11; 0,26], 0,4215 SMD: 0,12 [-0,18; 0,42]	
Hospitalisierungen aufgrund der Erkrankung Monat 12	RR: 1,06 [0,27; 4,17], 0,9384	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^a		
PBC-40: Veränderung – Gesamt-Score Monat 6	LS-MWD: -0,92 [-5,30; 3,46], 0,6787 SMD: -0,06 [-0,36; 0,24]	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Monat 12	LS-MWD: 0,33 [-4,98; 5,64], 0,9019 SMD: 0,02 [-0,28; 0,32]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
PBC-40: Veränderung – Kognitive Domäne		
Monat 6	LS-MWD: -0,43 [-1,38; 0,52], 0,3750 SMD: -0,13 [-0,44; 0,17]	
Monat 12	LS-MWD: -0,13 [-1,20; 0,94], 0,8106 SMD: -0,04 [-0,34; 0,27]	
Subgruppenanalyse Pruritus NRS ≥ 4 zu Monat 6	LS-MWD: -1,98 [-3,59; -0,36], 0,0172 SMD: -0,64 [-1,16; -0,12]	
PBC-40: Veränderung – Emotionale Domäne		
Monat 6	LS-MWD: 0,21 [-0,40; 0,81], 0,5013 SMD: 0,10 [-0,20; 0,40]	
Monat 12	LS-MWD: 0,25 [-0,40; 0,90], 0,4488 SMD: 0,11 [-0,19; 0,41]	
PBC-40: Veränderung – Fatigue Domäne		
Monat 6	LS-MWD: -1,19 [-3,07; 0,69], 0,2131 SMD: -0,18 [-0,49; 0,12]	
Monat 12	LS-MWD: -0,47 [-2,66; 1,71], 0,6692 SMD: -0,06 [-0,37; 0,24]	
PBC-40: Veränderung – Pruritus Domäne		
Monat 6	LS-MWD: -0,93 [-1,68; -0,18], 0,0159 SMD: -0,35 [-0,66; -0,05]	
Monat 12	LS-MWD: -0,83 [-1,68; 0,02], 0,0544 SMD: -0,28 [-0,59; 0,02]	
PBC-40: Veränderung – Soziale Domäne		
Monat 6	LS-MWD: 0,95 [-0,58; 2,47], 0,2216 SMD: 0,18 [-0,12; 0,49]	
Monat 12	LS-MWD: 1,05 [-0,47; 2,56], 0,1735 SMD: 0,20 [-0,10; 0,50]	
PBC-40: Veränderung – Symptomatische Domäne		
Monat 6	LS-MWD: 0,17 [-0,64; 0,97], 0,6827 SMD: 0,06 [-0,24; 0,36]	
Monat 12	LS-MWD: 0,09 [-0,87; 1,06], 0,8475 SMD: 0,03 [-0,27; 0,33]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse		
UE	RR: 1,02 [0,91; 1,16], 0,6976	Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
SUE	RR: 1,14 [0,37; 3,57], 0,8186	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	RR: 1,42 [0,54; 3,78], 0,4799	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	RR: 0,68 [0,16; 2,94], 0,6023	
UE, die zum Tod führten	Es führte kein UE zum Tod.	
UE, SUE und schwere UE von speziellem Interesse	UE von speziellem Interesse Pruritus-assoziiert: RR: 0,36 [0,14; 0,89], 0,0273 SUE von speziellem Interesse Es traten keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf ^c Schwere UE von speziellem Interesse Es traten keine statistisch signifikanten Ergebnisse auf ^d	
UE, SUE und schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	Jegliche UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse RR: 1,04 [0,92; 1,19], 0,5144 SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse RR: 1,14 [0,37; 3,57], 0,8186 Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse RR: 1,78 [0,61; 5,18], 0,2923	
Jegliche UE nach SOC und PT ^b	SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes RR: 0,68 [0,37; 1,23], 0,2021 PT Pruritus RR: 0,30 [0,12; 0,80], 0,0160	
SUE nach SOC und PT ^b	Keine SUE nach SOC und PT mit mindestens 5% Inzidenz in einer der Behandlungsgruppen	
Schwere UE nach SOC und PT ^b	Keine schweren UE nach SOC und PT mit mindestens 5% Inzidenz in einer der Behandlungsgruppen	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
a: Schwerwiegende bzw. schwere Endpunkte b: Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden an dieser Stelle nur fazitrelevante Ergebnisse (signifikanter und relevanter Unterschied in Gesamtpopulation oder Subgruppe) dargestellt. c: Kardiovaskuläre Toxizität: 1 (0,8%) Patient im SEL-Arm; Ischämische Herzkrankheit: 1 (0,8%) Patient im SEL-Arm; Lebertoxizität: 1 (0,8%) Patient im SEL-Arm d: Kardiovaskuläre Toxizität: 1 (0,8%) Patient im SEL-Arm; Ischämische Herzkrankheit: 1 (0,8%) Patient im SEL-Arm; Lebertoxizität: 1 (0,8%) Patient im SEL-Arm ALP=Alkalische Phosphatase, CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events, ELF=Fortgeschrittene Leberfibrose, KI=Konfidenzintervall, LS-MWD=Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, NRS=Numerical Rating Scale, PBC=Primär biliäre Cholangitis, PGI-C=Patient Global Impression of Change, PGI-S=Patient Global Impression of Severity, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SEL=Seladelpar, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, ULN=Oberer Normwert		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	Ja
	Patienten mit PBC und moderat-schwerem Pruritus (Pruritus NRS ≥4 Punkte) zu Baseline	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Angabe „ja“ oder „nein“.

NRS=Numerical Rating Scale, PBC=Primär biliäre Cholangitis, UDCA=Ursodeoxycholsäure

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei SEL handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Der Orphan Drug-Status wurde am 5. Dezember 2024 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur bestätigt. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V nur nach Aufforderung durch den G-BA vorgelegt werden, wenn der Umsatz des Arzneimittels in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Es ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Es bedarf keiner Ausführungen zu einer zVT.

Da es sich bei der PBC um eine seltene Erkrankung handelt, stellt die geringe Anzahl Betroffener und somit potenzieller Studienteilnehmer naturgemäß eine besondere Herausforderung bei der Durchführung aussagekräftiger Studien dar. Mit der Studie RESPONSE konnte trotzdem eine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt und somit eine Studie von hoher Evidenzgüte und Aussagekraft für die Nutzenbewertung vorgelegt werden. Die Vorteile der Behandlung mit SEL spiegeln sich in deutlichen Effekten mit statistischer Signifikanz und teilweise klinischer Relevanz wider, die trotz des vergleichsweise kleinen Patientenkollektivs gezeigt werden konnten. Die Ergebnisse der Studie RESPONSE belegen die Wirksamkeit von SEL im Hinblick auf das biochemische Ansprechen, die Symptomatik, Lebensqualität sowie das Eintreten unerwünschter Ereignisse. Die beobachtete Verringerung des Leberwertes alkalische Phosphatase (ALP) sowie der respektiven Normalisierung ebendieser unter SEL zeigt, dass ein Fortschreiten der Lebererkrankung verlangsamt und eventuell sogar verhindert und somit der Zustand und die Funktion dieses lebensnotwendigen Organs erhalten werden kann. Damit verbessert sich auch die Prognose für die Patienten im weiteren Krankheitsverlauf, welcher potenziell zu Leberfibrose, Zirrhose und letztendlich zu einer Lebererkrankung im Endstadium bis hin zum Tod führt.

Patienten mit PBC nehmen die einschränkenden Auswirkungen des Pruritus auf ihr tägliches Leben unmittelbar wahr, was mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergeht. Die Intensität des Pruritus ist mit Beeinträchtigungen in vielen Lebensbereichen, wie reduzierter Schlafqualität und Arbeitsproduktivität, sowie Depressionen und Suizidalität verbunden. Pruritus wird aufgrund der direkten Spürbarkeit durch den Patienten verbunden mit starken Einschränkungen des alltäglichen Lebens des Patienten als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Hinzu kommt, dass Pruritus meist nicht zufriedenstellend therapiert werden kann. Auftreten und Intensität von Pruritus korrelieren nicht mit dem Schweregrad der Lebererkrankung, können patientenindividuell sehr unterschiedlich sein und treten unabhängig vom Ausmaß der Cholestase – oft schubweise – auf. Unter SEL konnte in der Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RESPONSE eine deutliche Verbesserung des sehr belastenden Pruritus gezeigt werden. Sowohl für die Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) als auch für den 5-D Pruritus zeigten sich ausschließlich statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit SEL. Aufgrund der deutlichen Verringerung der Pruritus-Inzidenz über den gesamten Behandlungszeitraum wird gerade auch im Vergleich zu Placebo davon ausgegangen, dass SEL Pruritus nicht nur lindert, sondern auch einen antipruritogenen Effekt aufweist, das heißt auch dessen de novo-Entstehung hemmt. Das bedeutet, dass schlussendlich alle Patienten, also Patienten mit, aber auch ohne Pruritus von einer Therapie mit SEL im Hinblick auf bestehenden sowie neu auftretenden Pruritus beträchtlich profitieren.

Zu berücksichtigen ist zudem, dass sich bei Patienten mit einer bereits erhöhten Belastung durch Pruritus zu Baseline (Subgruppe Pruritus NRS ≥ 4 zu Baseline, das entspricht Patienten mit moderat bis schwerwiegendem Pruritus) eine noch deutlichere und nachhaltigere Reduktion unter der Behandlung mit SEL zeigte. Neben dem gezeigten Vorteil in der Gesamtpopulation wird deutlich, dass speziell Patienten mit einer höheren Pruritus-Belastung nochmal stärker, und damit erheblich, von der Behandlung mit SEL profitieren.

Des Weiteren ist bemerkenswert, dass unter der Behandlung mit SEL statistisch signifikante Verbesserungen in den unerwünschten Ereignissen (UE) zu beobachten waren, was SEL zu einem äußerst verträglichen Arzneimittel macht. Es ist zu betonen, dass dieser Vorteil gegenüber Placebo, also keiner Therapie, gezeigt werden konnte.

Diese positiven Effekte zeigen, dass SEL einen bislang ungedeckten therapeutischen Bedarf für Patienten mit einer PBC im vorliegenden Anwendungsgebiet deckt und dabei den Gesamtzustand der Patienten zudem noch deutlich verbessert. SEL trägt maßgeblich zur Reduktion der klinischen Manifestationen der PBC bei und führt so zu einem guten Gesundheitszustand und potenziell zu einer erhöhten Lebenserwartung. Vor dem Hintergrund einer schweren, potenziell lebensverkürzenden chronischen Erkrankung mit einer progredienten Akkumulation der Symptomlast im weiteren Verlauf ist für SEL ein **beträchtlicher Zusatznutzen in der Gesamtpopulation** festzustellen. Da sich in der Population der PBC-Patienten mit moderat-schwerem Pruritus zu Baseline (Pruritus NRS ≥ 4 Punkte) der Vorteil von SEL besonders deutlich zeigt, wird für diese Teilpopulation ein **erheblicher Zusatznutzen** festgestellt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die relevante Zielpopulation von SEL sind erwachsene Patienten mit PBC in Kombination mit Ursodeoxycholsäure (UDCA) bei Erwachsenen, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen, oder als Monotherapie bei Patienten, die UDCA nicht vertragen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Es existiert keine ursächliche Therapie der PBC. Ziel der lebenslangen Behandlung ist es, ein Fortschreiten der Lebererkrankung zu verhindern, respektive zu verlangsamen, und die mit der Krankheit verbundenen Symptome zu lindern, die die Lebensqualität der Patienten einschränken.

Als medikamentösen Standardtherapie der PBC wird UDCA, meist lebenslang, verabreicht. Zur Behandlung von Patienten mit unzureichendem UDCA-Ansprechen wird eine Zweitlinientherapie unter Berücksichtigung des Stadiums der Erkrankung, des Alters des Patienten, der Symptomlast und der zusätzlichen therapeutischen Effekte der Substanzen empfohlen.

Insbesondere bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen, oder die UDCA nicht vertragen, besteht ein erhöhtes Risiko einer Krankheitsprogression verbunden mit einer erhöhten Mortalität beziehungsweise einem verkürzten komplikationsfreiem Überleben. Mit SEL, einem potenten und hochselektiven Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor (PPAR)- δ -Agonisten, erhalten diese Patienten eine neue Behandlungsoption, die nachweislich die Lebensqualität erhält, indem Cholestase und Entzündung gelindert werden und so die Krankheitsprogression effektiv verlangsamt und das damit einhergehende, sehr belastende Symptom Pruritus signifikant gemildert wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	5.933-11.811
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, PBC=Primär biliäre Cholangitis, UDCA=Ursodeoxycholsäure		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	Erwachsene Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	Beträchtlich	5.933-11.811
		Patienten mit PBC und moderat-schwerem Pruritus (Pruritus NRS ≥ 4 Punkte) zu Baseline	Erheblich	2.213-4.406

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, NRS=Numerical Rating Scale, PBC=Primär biliäre Cholangitis, SEL=Seladelpar, UDCA=Ursodeoxycholsäure

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PBC, die nicht ausreichend auf UDCA alleine ansprechen oder die UDCA nicht vertragen	SEL: 64.249,37 € UDCA: 706,06 € Kombinationstherapie: 64.955,43 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PBC=Primär biliäre Cholangitis, SEL=Seladelpar, UDCA=Ursodeoxycholsäure		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von SEL sind in der Produktinformation sowie dem Risk-Management-Plan beschrieben.

Die empfohlene Dosis SEL beträgt 10 mg einmal täglich. Die Kapseln können zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Es liegen nur begrenzte Daten bei älteren Patienten vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von SEL erforderlich. Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht. Für diese Patientengruppe kann keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Bei PBC-Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von SEL bei PBC-Patienten mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung sind nicht erwiesen. Bei Fortschreiten zu einer mittelschweren Leberfunktionsstörung ist ein Abbruch der Behandlung mit SEL in Erwägung zu ziehen. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Bei Patienten, die SEL in höheren Dosen erhielten, wurde ein dosisabhängiger Anstieg der Transaminasen im Serum (Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase) beobachtet. Zu Beginn der Behandlung mit SEL sollten klinische und laborchemische Untersuchungen erfolgen und die Werte anschließend gemäß der routinemäßigen klinischen Praxis überwacht werden. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit SEL sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich die Leberwerte verschlechtern oder wenn der Patient Anzeichen und Symptome, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, entwickelt. Bei einer erneuten Verschlechterung der Leberwerte nach Wiederaufnahme der Behandlung mit SEL ist ein endgültiger Behandlungsabbruch in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten mit vollständiger biliärer Obstruktion ist die Anwendung von SEL zu vermeiden. Bei Verdacht auf eine biliäre Obstruktion ist die Behandlung mit SEL zu unterbrechen und eine Behandlung gemäß klinischer Indikation einzuleiten.

Es gibt im Anwendungsgebiet PBC keinen relevanten Nutzen von SEL bei Kindern und Jugendlichen.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) aus der Anwendung von SEL bei Schwangeren vor. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von SEL während der Schwangerschaft vermieden werden. Es ist nicht bekannt, ob SEL oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es liegen keine Daten über die Auswirkung von SEL auf die Fertilität beim Menschen vor.