

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sebetralstat (Ekterly®)

KalVista Pharmaceuticals, Inc.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.10.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

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: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Sebetralstat als Akuttherapie bei HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit.....	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
EAACI	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
GA-NRS	<i>General Anxiety - Numeric Rating Scale</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAE	Hereditäres Angioödem
HR	<i>Hazard Ratio</i>
LTP	Langzeitprophylaxe
MWD	Mittelwertdifferenz
OLE	<i>Open Label Extension</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
OT-UE	<i>On-treatment</i> unerwünschtes Ereignis
PGI-C	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PK	Pharmakokinetik
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
RD	Risikodifferenz
RR	<i>Risk Ratio</i>
SDM	<i>Shared Decision-Making</i>
SERPING1	<i>Serpin Family G Member 1</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
WAO	<i>World Allergy Organization</i>
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:	KalVista Pharmaceuticals Germany GmbH
Anschrift:	Kurfürstendamm 11 10719 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Kalvista Pharmaceuticals Inc
Anschrift:	55 Cambridge Parkway, Suite 901E Cambridge, MA 02142 USA

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:	Sebetralstat
Handelsname:	Ekterly®
ATC-Code:	B06AC08
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46152
Pharmazentralnummer (PZN)	20091306
ICD-10-GM-Code	D84.1 Defekte im Komplementsystem C1-Esterase-Inhibitor[C1-INH]-Mangel
Alpha-ID	I125090 HAE [Hereditäres Angioödem]

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
Symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.	17.09.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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
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	
A	Symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines HAE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.	Nicht zutreffend. ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>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 Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>c: Sebetralstat ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.</p>		

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

Sebetralstat ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der Zusatznutzen gilt somit durch die Zulassung als belegt und eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird nicht festgelegt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden daher auf Basis der Zulassungsstudien nachgewiesen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die vorliegende Nutzenbewertung von Sebetralstat als Akutbehandlung von Attacken des hereditären Angioödems bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren beruht auf der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie KONFIDENT im *Cross-Over* Design.

Damit liegt mit KONFIDENT eine hochwertige Studie mit einem Evidenzgrad 1b vor. Darüber hinaus weist die Studie sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und daher eine hohe Aussagekraft auf.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird anhand patientenrelevanter Endpunkte abgeleitet, die mit für das Anwendungsgebiet validierten Instrumenten untersucht wurden. Die erhobenen Endpunkte lassen sich den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit zuordnen, wobei die Mortalität als Teil der Sicherheit erhoben wurde. Zusätzlich unterstützt werden die in der Studie KONFIDENT erhobenen Daten durch die Ergebnisse der offenen Verlängerungsstudie (Open-Label-Extension, OLE) KONFIDENT-S.

Die Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 1-7 dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über patientenrelevante Endpunkte und Ableitung des Zusatznutzens von Sebetralstat als Akuttherapie bei HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Mortalität				
Todesfälle*	-			Kein größerer oder geringerer Nutzen
Morbidität				
PGI-C				
PGI-C-Score über die Zeit	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-0,29 [-0,64; 0,06]; 0,1017 N.A.	Ausmaß beträchtlich
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-0,73 [-1,09; -0,37]; < 0,0001 0,46 [0,21; 0,71]	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-1,02 [-1,39; -0,64]; < 0,0001 0,66 [0,38; 0,94]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-1,06 [-1,48; -0,64]; < 0,0001 0,69 [0,38; 1,00]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-0,85 [-1,33; -0,38]; 0,0005 0,54 [0,21; 0,87]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-0,77 [-1,29; -0,25]; 0,0038 0,48 [0,13; 0,84]	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-1,33 [-1,91; -0,75]; < 0,0001 0,89 [0,43; 1,34]	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-0,53 [-1,00; -0,06]; 0,0270 0,33 [0,02; 0,63]	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-0,06 [-0,56; 0,44]; 0,8017 N.A.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C	Innerhalb von 2 h	RR	1,84 [1,19; 2,99]; 0,0021	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 4 h	RR	1,64 [1,23; 2,33]; 0,0003	
	Innerhalb von 6 h	RR	1,60 [1,20; 2,24]; 0,0004	
	Innerhalb von 8 h	RR	1,39 [1,06; 1,85]; 0,0062	
	Innerhalb von 10 h	RR	1,42 [1,10; 1,89]; 0,0018	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,51 [1,19; 1,95]; 0,0002	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,35 [1,09; 1,69]; 0,0013	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,29 [1,06; 1,59]; 0,0040	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einem Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C	Innerhalb von 2 h	RR	3,70 [1,44; 14,62]; 0,0025	Ausmaß erheblich
	Innerhalb von 4 h	RR	2,13 [1,26; 3,83]; 0,0019	
	Innerhalb von 6 h	RR	2,18 [1,31; 3,81]; 0,0007	
	Innerhalb von 8 h	RR	2,26 [1,44; 3,76]; 0,0001	
	Innerhalb von 10 h	RR	2,26 [1,49; 3,59]; < 0,0001	
	Innerhalb von 12 h	RR	2,43 [1,63; 3,94]; < 0,0001	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,70 [1,27; 2,41]; 0,0001	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,51 [1,13; 2,01]; 0,0012	
Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „ein wenig besser“ im PGI-C	Innerhalb von 1 h	HR	1,59 [0,58; 4,35]; 0,3575	Ausmaß erheblich
	Innerhalb von 2 h	HR	2,32 [1,35; 3,97]; 0,0023	
	Innerhalb von 4 h	HR	2,33 [1,50; 3,63]; 0,0002	
	Innerhalb von 6 h	HR	2,27 [1,47; 3,51]; 0,0002	
	Innerhalb von 8 h	HR	2,00 [1,33; 3,00]; 0,0009	
	Innerhalb von 10 h	HR	2,10 [1,40; 3,15]; 0,0003	
	Innerhalb von 12 h	HR	2,25 [1,51; 3,34]; < 0,0001	
	Innerhalb von 24 h	HR	2,09 [1,42; 3,09]; 0,0003	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung definiert als mindestens „besser“ im PGI-C	Innerhalb von 12 h	HR	3,14 [1,89; 5,21]; < 0,0001	Ausmaß erheblich
	Innerhalb von 24 h	HR	2,63 [1,70; 4,08]; < 0,0001	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verschlechterung der Symptome definiert als mindestens „ein wenig schlechter“ im PGI-C, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien	Innerhalb von 12 h	HR	0,39 [0,22; 0,68]; 0,0023	Ausmaß erheblich
	Innerhalb von 24 h	HR	0,46 [0,27; 0,77]; 0,0077	
PGI-S				
PGI-S-Score über Zeit	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-0,02 [-0,23; 0,19]; 0,8468 N.A.	Ausmaß beträchtlich
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-0,25 [-0,46; -0,03]; 0,0236 0,23 [0,02; 0,43]	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-0,52 [-0,74; -0,30]; < 0,0001 0,49 [0,26; 0,72]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-0,68 [-0,93; -0,43]; < 0,0001 0,65 [0,37; 0,93]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-0,42 [-0,70; -0,13]; 0,0039 0,38 [0,10; 0,66]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-0,54 [-0,85; -0,23]; 0,0006 0,50 [0,18; 0,82]	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-0,84 [-1,18; -0,50]; < 0,0001 0,82 [0,42; 1,22]	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-0,22 [-0,49; 0,06]; 0,1233 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-0,28 [-0,57; 0,02]; 0,0667 N.A.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Anzahl und Anteil der Attacken mit Auflösung der Attacke definiert als „keine“ im PGI-S	Innerhalb von 4 h	RR	2,13 [0,86; 5,29]; 0,0898	Ausmaß gering
	Innerhalb von 8 h	RR	1,62 [0,85; 3,08]; 0,1284	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,96 [1,12; 3,41]; 0,0152	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,56 [1,02; 2,37]; 0,0363	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,13 [0,80; 1,58]; 0,3859	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung der Attacken-Schwere im PGI-S	Innerhalb von 4 h	RR	1,77 [1,11; 2,82]; 0,0168	Ausmaß gering
	Innerhalb von 8 h	RR	1,56 [1,07; 2,28]; 0,0143	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,49 [1,08; 2,07]; 0,0116	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,25 [0,99; 1,58]; 0,0236	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,22 [0,98; 1,53]; 0,0372	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Verringerung der Attacken-Schwere im PGI-S	Innerhalb von 12 h	HR	2,17 [1,31; 3,60]; 0,0045	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 24 h	HR	2,06 [1,31; 3,25]; 0,0046	
	Innerhalb von 48 h	HR	2,00 [1,28; 3,12]; 0,0058	
Zeit bis zum ersten Auftreten einer Steigerung der Attacken-Schwere von mindestens einem Punkt im PGI-S, oder Verwendung konventioneller Akuttherapien	Innerhalb von 12 h	HR	0,42 [0,24; 0,75]; 0,0054	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 24 h	HR	0,49 [0,29; 0,82]; 0,0155	
Zeit zur Auflösung der Attacke definert als „keine“ (PGI-S = 0)	Innerhalb von 24 h	HR	2,09 [1,20; 3,64]; 0,0228	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 48 h	HR	1,64 [1,00; 2,70]; 0,2015	
GA-NRS				
GA-NRS-Score	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-0,42 [-0,93; 0,08]; 0,1025 N.A.	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-0,35 [-0,86; 0,17]; 0,1908 N.A.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-0,81 [-1,34; -0,27]; 0,0032 0,31 [0,09; 0,52]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-0,81 [-1,42; -0,21]; 0,0087 0,31 [0,06; 0,55]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-0,83 [-1,51; -0,14]; 0,0184 0,31 [0,03; 0,59]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-0,54 [-1,28; 0,21]; 0,1612 N.A.	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-0,64 [-1,47; 0,18]; 0,1275 N.A.	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	0,03 [-0,64; 0,70]; 0,9350 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-0,48 [-1,20; 0,23]; 0,1859 N.A.	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer ersten Verringerung des GA-NRS um ≥ 2 Punkte	Innerhalb von 4 h	RR	1,32 [0,93; 1,87]; 0,0744	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 8 h	RR	1,27 [0,94; 1,72]; 0,1064	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,28 [0,97; 1,69]; 0,0835	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,10 [0,87; 1,39]; 0,4240	
	Innerhalb von 48 h	RR	0,99 [0,81; 1,22]; 0,8424	
Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 4 h	HR	1,97 [1,13; 3,45]; 0,0615	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 8 h	HR	1,93 [1,14; 3,27]; 0,0456	
	Innerhalb von 12 h	HR	1,86 [1,12; 3,08]; 0,0489	
	Innerhalb von 24 h	HR	1,69 [1,03; 2,75]; 0,1427	
	Innerhalb von 48 h	HR	1,61 [0,99; 2,61]; 0,2513	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Composite VAS				
VAS-Score über die Zeit	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-1,52 [-5,29; 2,26]; 0,4305 N.A.	Ausmaß gering
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-3,01 [-6,90; 0,88]; 0,1290 N.A.	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-7,03 [-11,04; -3,01]; 0,0006 0,36 [0,13; 0,58]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-9,57 [-14,07; -5,07]; < 0,0001 0,49 [0,23; 0,75]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-8,88 [-14,03; -3,73]; 0,0007 0,45 [0,16; 0,74]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-6,35 [-11,96; -0,73]; 0,0267 0,32 [0,01; 0,62]	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-10,27 [-16,46; -4,08]; 0,0012 0,52 [0,17; 0,88]	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-2,42 [-7,45; 2,62]; 0,3467 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-3,66 [-9,03; 1,71]; 0,1818 N.A.	
VAS-Score über die Zeit (Abdominale Schmerzen)	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-2,06 [-6,97; 2,85]; 0,4101 N.A.	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-3,89 [-8,94; 1,17]; 0,1319 N.A.	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-7,59 [-12,81; -2,36]; 0,0045 0,31 [0,08; 0,55]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-8,65 [-14,50; -2,79]; 0,0038 0,36 [0,10; 0,62]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-9,78 [-16,47; -3,08]; 0,0042 0,41 [0,10; 0,71]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-8,26 [-15,56; -0,96]; 0,0267 0,34 [0,02; 0,66]	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-9,34 [-17,40; -1,29]; 0,0231 0,38 [0,03; 0,74]	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-4,33 [-10,89; 2,22]; 0,1950 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-4,58 [-11,58; 2,41]; 0,1988 N.A.	
VAS-Score über die Zeit (Hautschmerzen)	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	-2,73 [-7,24; 1,78]; 0,2355 N.A.	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-3,06 [-7,70; 1,59]; 0,1971 N.A.	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-7,01 [-11,81; -2,21]; 0,0042 0,31 [0,08; 0,53]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-9,49 [-14,86; -4,11]; 0,0006 0,42 [0,16; 0,68]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-6,75 [-12,90; -0,60]; 0,0316 0,29 [0,01; 0,58]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-4,55 [-11,26; 2,16]; 0,1840 N.A.	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-9,69 [-17,09; -2,29]; 0,0103 0,42 [0,07; 0,78]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-1,62 [-7,64; 4,41]; 0,5987 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-3,34 [-9,77; 3,08]; 0,3076 N.A.	
VAS-Score über die Zeit (Hautschwellungen)	Score nach 1 h	MWD Hedges' g	0,19 [-4,76; 5,14]; 0,9398 N.A.	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Score nach 2 h	MWD Hedges' g	-2,00 [-7,10; 3,11]; 0,4431 N.A.	
	Score nach 4 h	MWD Hedges' g	-6,52 [-11,79; -1,25]; 0,0153 0,24 [0,03; 0,45]	
	Score nach 6 h	MWD Hedges' g	-10,61 [-16,51; -4,70]; 0,0004 0,40 [0,15; 0,64]	
	Score nach 8 h	MWD Hedges' g	-10,22 [-16,98; -3,47]; 0,0030 0,38 [0,10; 0,66]	
	Score nach 10 h	MWD Hedges' g	-6,23 [-13,60; 1,14]; 0,0974 N.A.	
	Score nach 12 h	MWD Hedges' g	-11,61 [-19,74; -3,48]; 0,0051 0,43 [0,10; 0,77]	
	Score nach 24 h	MWD Hedges' g	-1,33 [-7,95; 5,28]; 0,6925 N.A.	
	Score nach 48 h	MWD Hedges' g	-3,14 [-10,19; 3,92]; 0,3835 N.A.	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 4 h	RR	1,38 [0,71; 2,67]; 0,4546	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 8 h	RR	1,40 [0,80; 2,45]; 0,3350	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,61 [1,01; 2,57]; 0,0522	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,21 [0,86; 1,69]; 0,3700	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	Innerhalb von 48 h	RR	1,20 [0,86; 1,69]; 0,3928	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 %	Innerhalb von 4 h	RR	1,47 [0,76; 2,83]; 0,1789	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 8 h	RR	1,25 [0,71; 2,19]; 0,4278	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,18 [0,70; 1,99]; 0,5503	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,12 [0,68; 1,84]; 0,6793	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,11 [0,67; 1,83]; 0,7053	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,11 [0,67; 1,83]; 0,7053	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 4 h	RR	1,41 [0,70; 2,85]; 0,3054	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 8 h	RR	1,23 [0,68; 2,21]; 0,5066	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,28 [0,77; 2,12]; 0,3383	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,15 [0,73; 1,80]; 0,4742	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,14 [0,73; 1,79]; 0,5005	
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS um mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 4 h	RR	1,27 [0,72; 2,24]; 0,3209	Ausmaß gering
	Innerhalb von 8 h	RR	1,45 [0,92; 2,29]; 0,1018	
	Innerhalb von 12 h	RR	1,61 [1,07; 2,43]; 0,0156	
	Innerhalb von 24 h	RR	1,36 [0,95; 1,95]; 0,1236	
	Innerhalb von 48 h	RR	1,35 [0,94; 1,94]; 0,1373	
Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 50 % zur Baseline	Innerhalb von 12 h	HR	2,51 [1,47; 4,31]; 0,0011	Ausmaß erheblich
	Innerhalb von 24 h	HR	2,44 [1,49; 3,99]; 0,0012	
Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline	Innerhalb von 12 h	HR	1,66 [0,88; 3,13]; 0,1377	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 24 h	HR	1,58 [0,88; 2,85]; 0,1546	
Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline	Innerhalb von 12 h	HR	1,94 [1,10; 3,43]; 0,0524	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 24 h	HR	1,99 [1,18; 3,37]; 0,0426	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung erfasst mittels VAS von mindestens 50 % zur Baseline	Innerhalb von 12 h	HR	1,88 [1,07; 3,34]; 0,0322	Ausmaß gering
	Innerhalb von 24 h	HR	1,76 [1,06; 2,92]; 0,0433	
Zeit bis zu einer Verringerung des VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 12 h	HR	1,81 [0,93; 3,54]; 0,0988	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 24 h	HR	1,76 [1,00; 3,11]; 0,1162	
Zeit bis zu einer Verringerung der abdominalen Schmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 12 h	HR	1,52 [0,77; 3,00]; 0,2960	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 24 h	HR	1,34 [0,72; 2,51]; 0,4472	
Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschmerzen gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 12 h	HR	1,90 [0,95; 3,77]; 0,1413	Kein größerer oder geringerer Nutzen
	Innerhalb von 24 h	HR	1,45 [0,79; 2,68]; 0,4454	
Zeit bis zu einer Verringerung der Hautschwellung gemessen mittels VAS von mindestens 15 % der Gesamtskala	Innerhalb von 12 h	HR	1,93 [1,08; 3,45]; 0,0286	Ausmaß gering
	Innerhalb von 24 h	HR	1,70 [1,01; 2,87]; 0,0556	
Verwendung von 2 Dosen Studienmedikation				
Anzahl und Anteil der Attacken mit einer zweiten Dosis der Studienmedikation	Innerhalb von 4 h	RR	0,50 [0,26; 0,94]; 0,0143	Ausmaß gering
	Innerhalb von 8 h	RR	0,58 [0,34; 0,94]; 0,0149	
	Innerhalb von 12 h	RR	0,61 [0,39; 0,94]; 0,0115	
	Innerhalb von 24 h	RR	0,67 [0,45; 0,97]; 0,0275	
	Innerhalb von 48 h	RR	0,72 [0,49; 1,02]; 0,0584	
Zeit bis zur Anwendung einer zweiten Dosis der Studienmedikation	Innerhalb von 12 h	HR	0,46 [0,27; 0,77]; 0,0085	Ausmaß beträchtlich
	Innerhalb von 24 h	HR	0,50 [0,30; 0,82]; 0,0164	
Verwendung von konventionellen Therapien				
Zeit bis zur Anwendung von konventionellen Therapien	Innerhalb von 4 h	HR	0,83 [0,28; 2,48]; 0,7250	Ausmaß gering
	Innerhalb von 8 h	HR	0,44 [0,20; 0,96]; 0,0364	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Zeitpunkt	Behandlungseffekt / Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		Zusatznutzen
	Innerhalb von 12 h	HR	0,55 [0,27; 1,11]; 0,1322	
	Innerhalb von 24 h	HR	0,61 [0,34; 1,11]; 0,1445	
	Innerhalb von 48 h	HR	0,66 [0,38; 1,14]; 0,1881	
Sicherheit				
Gesamtraten UE				
UE	RR	0,97 [0,51; 1,82]; 0,9081		Kein größerer oder geringerer Nutzen
Nicht-schwere UE	RR	0,91 [0,47; 1,73]; 0,7589		
Schwere UE	N.A.			
SUE	N.A.			
OT-UE	RR	0,48 [0,12; 1,36]; 0,1555		
Nicht-schwere OT-UE	RR	0,48 [0,12; 1,36]; 0,1555		
Schwere OT-UE	N.A.			
OT-SUE	N.A.			
Therapieabbrüche aufgrund von UE	N.A.			
*In der Studie KONFIDENT traten keine Todesfälle auf				
GA-NRS: <i>General Anxiety - Numeric Rating Scale</i> , HR: Hazard Ratio; MWD: Mittelwertdifferenz; N.A.: Nicht berechnet; PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i> ; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i> ; OR: <i>Odds Ratio</i> ; OT-UE: On-treatment unerwünschtes Ereignis; RD: Risikodifferenz; RR: <i>Risk Ratio</i> ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: <i>Composite Visual Analogue Scale</i>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines HAE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

Aufgrund der hohen Aussagekraft der vorgelegten RCT KONFIDENT und deren patienten-relevanten Endpunkten kann von einem **Hinweis** für einen Zusatznutzen ausgegangen werden.

Diese umfassen besonders statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile bei den Endpunkten mit der höchsten Patientenrelevanz: der schnellen Verbesserung schwerwiegender HAE-Symptome sowie der Schwere der Attacke und der vollständigen Auflösung der Attacke (PGI-C, PGI-S).

So zeigt sich schon durch eine erste Verbesserung der Symptome innerhalb einer medianen Zeit von 1,7 h ein schnelles Ansprechen und eine schnelle Linderung nach Verwendung von Sebetralstat. Diese Ergebnisse werden durch die statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Attacken-Schwere sowie der vollständigen Auflösung der Attacke (PGI-S) bei 34 % der mit Sebetralstat behandelten Attacken innerhalb von 12 h bestärkt.

Darüber hinaus kommt es bei signifikant mehr Attacken, welche mit Placebo behandelt wurden, zu einer Verschlechterung der Symptome bzw. zum Einsatz von konventionellen Akuttherapien oder einer zweiten Dosis der Studienmedikation. Zwar kommt es auch nach der Behandlung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit Sebetralstat bei einigen Attacken zu einer anschließenden Verwendung von konventionellen Akuttherapien oder einer zweiten Dosis Sebetralstat, jedoch findet dies im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Attacken weniger häufig sowie später statt. Zudem ist hervorzuheben, dass mehr als 94 % der in KONFIDENT mit Sebetralstat behandelten Attacken den primären Endpunkt mit nur 1 Dosis erreichten. Die Gründe, warum Patienten eine zweite Dosis oder konventionelle Therapie anwendeten, wurden nicht erfasst. Dass Patienten trotz Einnahme von Sebetralstat in einigen Fällen noch zu einer konventionellen Akuttherapie oder einer zweiten Dosis griffen, könnte damit zusammenhängen, dass die Patienten in der Studie noch nicht mit Sebetralstat vertraut sind und daher erst mit der Zeit die sehr gute Wirksamkeit von Sebetralstat kennenlernen. Darüber hinaus sind die Patienten verblindet und wissen nicht, ob sie ihre Attacke mit Sebetralstat oder Placebo behandelt haben. Dies könnte ebenfalls dazu führen, dass die Patienten in dieser Studie leichter die Entscheidung treffen, doch noch eine konventionelle Akuttherapie einzunehmen, auch wenn dies möglicherweise gar nicht nötig gewesen wäre. Diese Annahme lässt sich mit den Studiendaten der offenen OLE KONFIDENT-S untermauern. Ein Teil der in diese Studie eingeschlossenen Patienten (44 %) hatte schon an der Studie KONFIDENT teilgenommen. Deshalb hatten sie bereits Erfahrung zur Wirkung von Sebetralstat gesammelt und wussten aufgrund des einarmigen Designs der Extensionsstudie, dass sie Sebetralstat und kein Placebo zur Behandlung ihrer Attacke verwendet haben. Somit konnten sie sich auf die Wirkung von Sebetralstat verlassen. Es wurden nur 5,6 % der in der Studie KONFIDENT-S behandelten HAE-Attacken innerhalb von 12 h mit konventionellen Akuttherapien behandelt. Auch der Anteil an Patienten, der eine HAE-Attacke mit 2 Dosen der Studienmedikation behandelt hat, sank von 33 % in der Studie KONFIDENT auf 19 % in der OLE KONFIDENT-S. Damit zeigten sich in der OLE, welche die klinische Realität abbilden sollte, deutlich geringere Zahlen zur zweiten Dosierung und zur Einnahme einer konventionellen Therapie.

Auch bei der Betrachtung spezifischer Symptome wie Hautschwellungen, Hautschmerzen und abdominale Schmerzen (*Composite* VAS) zeigen sich in der Studie KONFIDENT Vorteile gegenüber Placebo. Besonders bei der Verringerung von Hautschmerzen und Hautschwellungen zeigt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten von Sebetralstat.

Weiterhin können mentale Beschwerden mit HAE in Zusammenhang gebracht werden. So kommt es unter anderen zu Depressionen und Angststörungen. Diese hängen zum einen mit der Angst vor dem Auftreten von HAE-Attacken und dem durch die Erkrankung belasteten und eingeschränkten Alltag zusammen. Zum anderen kann auch die Angst davor, sich selbst die verfügbaren Akuttherapien bei Beginn einer Attacke injizieren zu müssen, zu Angststörungen und dem Herausögern der Behandlung führen. Eine verzögerte Behandlung führt in der Regel zu schwereren Attacken mit einer verlängerten Genesungszeit und schränkt den Alltag der Patienten so noch weiter ein. Die Ausprägung der Angst der Patienten wurde in der Studie KONFIDENT mittels GA-NRS erfasst. Hier lag ein statistisch signifikanter Vorteil nach 8 h und 12 h bei der Zeit bis zur Verbesserung des GA-NRS um mindestens 15 % der Gesamtskala zugunsten von Sebetralstat vor. Darüber hinaus zeigen sich numerische Vorteile zugunsten von Sebetralstat bei der Verringerung des GA-NRS um 2 Punkte. Ähnlich wie bei der Verwendung

von konventionellen Therapien oder einer zweiten Dosis ist davon auszugehen, dass die Patienten noch nicht mit der Wirksamkeit von Sebetralstat vertraut waren und zudem nicht wussten, ob die bestehende Attacke mit Placebo behandelt wurde. Dadurch kann ein Grundvertrauen in die Therapie gefehlt haben, wodurch das Angstlevel der Patienten im Verlaufe einer Attacke nur langsam sinkt. Dies lässt sich anhand von zusätzlichen publizierten Analysen auf Basis der Studie KONFIDENT untermauern. Hier konnte eine Relation zwischen dem Einsetzen der Symptomverbesserung, also einem klaren, klinisch signifikanten Zeichen der Wirksamkeit von Sebetralstat, und der Reduktion des GA-NRS gezeigt werden.

Bei der Zeit bis zur Behandlung einer Attacke zeigt sich zudem ein weiterer elementarer Vorteil von Sebetralstat. In der OLE KONFIDENT-S betrug die mediane Zeit zur Verwendung von Sebetralstat nach Einsetzen der Symptome 9 min gegenüber von 41 min in der Studie KONFIDENT. Patientenbefragungen haben gezeigt, dass die durchschnittliche Zeit zur Behandlung mit zu injizierenden Akuttherapien bei 3,8h liegt. Dies lässt vermuten, dass mit Sebetralstat vertraute Patienten aufgrund der oralen Darreichungsform, der hohen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit, ihre HAE-Attacken erstmals gemäß den Leitlinien schnellstmöglich behandeln und so die Hürde, welche durch die parenteralen Akuttherapien besteht, überwunden wird. Die parenterale Verabreichungsform führt zu Angst vor der Behandlung der Attacke sowie den möglichen Nebenwirkungen. Darüber hinaus führen Patienten diese Akuttherapien selten mit sich, da das Verabreichen von Injektionen besonders an öffentlichen Orten unangenehm und mit sozialen Stigmata verbunden ist, so dass die Patienten ihre Attacken lieber zu Hause behandeln. Daher stellt die orale Gabe von Sebetralstat einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung von akuten HAE-Attacken dar, da die gute Wirksamkeit und das schnelle Anwenden von Sebetralstat dazu führen kann, dass die Attacke deutlich früher gestoppt wird, nicht ihre volle Stärke erreicht und so der Leidensdruck der Patienten minimiert wird. Große Barrieren wie die Angst vor einer Attacke und deren Auswirkungen sowie die Angst vor der Injektion/Infusion der Akuttherapie werden somit aufgehoben. Dies wurde auch durch erste Patientenberichte des durch das BfArM genehmigte *Compassionate Use* Programms von Sebetralstat bestätigt. Durch die orale Verabreichungsform können die Patienten sofort bei den ersten Anzeichen einer Attacke Sebetralstat einnehmen, auch wenn sie zu dem Zeitpunkt unterwegs sind und keine Möglichkeit hätten, andere Akuttherapien einzunehmen. So wird das Fortschreiten der Attacke frühestmöglich gestoppt.

Die gute Wirksamkeit von Sebetralstat zeigte sich in der OLE KONFIDENT-S auch bei Betrachtung unterschiedlicher Lokalisationen der Attacken. So trat unter anderem die erste Symptomverbesserungen sowohl bei laryngealen als auch bei abdominalen Attacken im Median nach 1,3 h auf. Im Median trat die Verringerung der Attacken-Schwere innerhalb von 3,5 h (abdominale Attacken) bzw. 4,3 h (laryngeale Attacken) auf. Diese gute Wirksamkeit zeigte sich sowohl mit als auch ohne Anwendung einer Langzeitprophylaxe.

HAE-Attacken treten meist schon im Kinder- und Jugendalter auf und korrelieren mit einer höheren Rate an Angststörungen, verglichen mit gesunden Kindern. Besonders das Verabreichen von parenteralen Akuttherapien stellt einen großen Stressfaktor für Jugendliche

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dar, da dies nur schwer in den Schulalltag zu integrieren ist und soziales Stigma erzeugt. Eine gepoolte Analyse der Studien KONFIDENT und KONFIDENT-S hat ergeben, dass Jugendliche von 12 bis 17 Jahren ihre Attacken schneller behandelt haben als Erwachsene (4 min vs. 16 min). Dabei zeigte sich mit 1,8 h eine vergleichbare Zeit bis zur ersten Symptomverbesserung in beiden Altersgruppen. Eine erste Verringerung der Attackenschwere wurde bei Jugendlichen innerhalb von 3,5 h erreicht. Durch die orale Verabreichungsform von Sebetralstat erhalten auch Jugendliche eine wirksame und sichere Akuttherapie, welche auch im Schulalltag und im Tagesablauf simpel und ohne mögliche verbundene soziale Stigmata eingenommen werden kann.

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 *on-treatment* Ereignisse. 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, sodass auch mögliche Nebenwirkungen keine Hürde für die Einnahme als Akuttherapie darstellen. Dies wird durch die OLE KONFIDENT-S bestätigt und steht im starken Kontrast zu den Nebenwirkungen der bisher verfügbaren Akuttherapien, welche eine einfache und frühzeitige Behandlung jeder Attacke verhindern.

Bei einem indirekten Vergleich von Sebetralstat mit rhC1INH (Ruconest®) wurde die Zeit bis zum Beginn der Symptomverbesserung der beiden Arzneimittel verglichen, was für beide eine ähnliche Wirksamkeit ergab, mit einem numerischen Vorteil für Sebetralstat. Auch wenn die Studien die formalen Kriterien des G-BA für einen indirekten Vergleich nicht erfüllen und sich daher keine formal validen Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung aus diesem Vergleich ziehen lassen, zeigt dieser auf, dass Sebetralstat als oral verabreichte Akuttherapie keinen verzögerten Wirkeintritt im Vergleich zu einer parenteralen Medikation hat. Pharmakokinetische (PK) Daten belegen, dass schon 15 min nach Einnahme von Sebetralstat eine Hemmung von > 80 % der PKa erfolgt und damit die Attacke unterbunden wird. Die klinische Relevanz der PK-Daten wird durch die Auswertung zum Ende des Fortschreitens der Attacken in der Studie KONFIDENT bestätigt, welche bei Verwenden von Sebetralstat bei 19,8 min lag. Sebetralstat hat den für die Patienten relevanten Vorteil einer oralen Anwendung, die eine schnellstmögliche und stressfreiere Behandlung einer HAE-Attacke ermöglicht.

Zusammenfassend deckt Sebetralstat den Bedarf an einer schnell und gut wirksamen sowie sehr verträglichen Akuttherapie, welche erstmals eine schnellstmögliche und leitlinienkonforme Behandlung von akuten Attacken des HAE ermöglicht. Bei HAE handelt es sich um eine seltene hereditäre Erkrankung und Patienten stehen parenterale Akutmedikationen sowie Langzeitprophylaxen (welche die Anzahl an Attacken verringern können) zur Verfügung. Allerdings kommt es weiterhin zu Attacken bei Patienten und oft kann keine vollständige Freiheit von Attacken nicht erreicht werden. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass allen Patienten eine wirksame Akuttherapie zur Verfügung steht und dass diese bei Einsetzen von Attacken auch schnellstmöglich eingenommen werden kann. Dies ist eine der Hauptaussagen der Leitlinien. Besonders die Schwierigkeit der Selbstinjektion bestehender Akuttherapien, die damit verbundene Angst vor der Verabreichung und der logistischen Schwierigkeit, diese

immer mitzuführen, führen dazu, dass viele HAE-Attacken gar nicht oder zu spät und somit nicht leitlinienkonform behandelt werden. Sebetralstat ist das erste und einzige zugelassene, oral zu verabreichende Arzneimittel für die Behandlung von HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. In der Zulassungsstudie KONFIDENT konnte die sehr gute Wirksamkeit und Sicherheit von Sebetralstat erwiesen werden. Sebetralstat ermöglicht eine Behandlung schon wenige Minuten nach Einsetzen der Attacke und deckt damit den ungedeckten therapeutischen Bedarf nach einer wirksamen und einfach sowie angstfrei zu verabreichenden Akuttherapie; damit kann eine leitlinienkonforme Behandlung akuter Attacken erstmalig gewährleistet werden. Die OLE KONFIDENT-S konnte die Wirksamkeit und Sicherheit nicht nur bestätigen, sondern auch zeigen, dass Sebetralstat bei den lebensbedrohlichen laryngealen Attacken zu einer frühen Symptomverbesserung und Kontrolle der Attacke führt.

In der Gesamtbetrachtung lässt sich für Sebetralstat als Akuttherapie für die Behandlung von HAE-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren somit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

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)

Bei Angioödemem handelt es sich um akute lokalisierte Schwellungen der Haut und der Schleimhäute, von denen alle Körperregionen betroffen sein können und welche unbehandelt bis zu 5 Tage anhalten können. Die Schwellungen entstehen durch eine Überproduktion von Vasodilatoren, wodurch eine Erweiterung und Erhöhung der Permeabilität der Blutgefäße hervorgerufen wird. Aufgrund der erhöhten Permeabilität tritt Flüssigkeit in das umliegende Gewebe aus und führt zu einer starken und schmerzhaften Schwellung. Im Wesentlichen werden Angioödeme in zwei Typen unterteilt: Das Histamin-vermittelte und das Bradykinin-vermittelte Angioödem. Hauptursache für Histamin-vermittelte Angioödeme sind Allergien, die mit Antihistaminika behandelbar sind. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei HAE um ein Bradykinin-vermitteltes Angioödem. Es wird meist durch eine Mutation im für den C1-INH kodierenden Gen *SERPINC1* (*Serpin Family G Member 1*) verursacht, die entweder in einem Mangel oder einem Defekt des C1-INH resultiert. Durch die autosomal-dominante Vererbung dieser Mutationen findet sich HAE bei dem Großteil der Patienten in der Familiengeschichte (ca. 75 %), bei einem kleineren Anteil an HAE-Patienten (ca. 25 %) können die Mutationen jedoch auch *de novo* auftreten.

HAE-Attacken treten akut auf und sind unvorhersehbar. Sie treten in unterschiedlichen zeitlichen Abständen, Schweregraden und an verschiedenen Körperregionen auf. Sie können sich auch von einer Region in eine andere weiterentwickeln und somit die Belastung zusätzlich erhöhen. Am häufigsten treten die Schwellungen an den Extremitäten, im Gesicht sowie im Magen-Darm-Trakt auf. Zwar betreffen HAE-Attacken seltener den Larynx (Kehlkopf), kommt es hier jedoch zu Schwellungen, kann die Verengung der Atemwege schnell lebensbedrohlich werden. Aus diesem Grund ist eine schnellstmögliche und effektive Behandlung einer akuten HAE-Attacke essenziell.

Die Zielpopulation für Sebetralstat ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet: Die Akutbehandlung von Attacken des HAE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Das Hauptziel der Behandlung des HAE ist es, die Anzahl von Attacken zu reduzieren und die noch auftretenden Attacken effektiv und schnell zu beenden, um so das Leben der Patienten zu normalisieren. Die bisher verfügbaren Langzeitprophylaxen (LTP) können zwar die Frequenz der Attacken reduzieren, Patienten erleiden dennoch auch unter LTP weiterhin akute Attacken, die auch starke abdominale Attacken sowie lebensbedrohliche laryngeale Attacken einschließen. Hinzu kommt, dass LTP vor allem bei Patienten mit einer hohen Frequenz von (schweren) HAE-Attacken indiziert sind und somit nicht alle Patienten für die Behandlung in Frage kommen. Deshalb ist es essenziell, dass alle Patienten Zugriff auf wirksame und leicht zu verabreichende Akuttherapien haben. Gemäß Leitlinien sollen alle HAE-Attacken schnellstmöglich behandelt werden, um die Schwere und Dauer der Attacke so gering wie möglich zu halten. Aus diesem Grund sollen alle Patienten mindestens 2 Anwendungen ihrer Akuttherapie immer bei sich tragen, so dass sie jede Attacke sofort behandeln können. Da alle vor Zulassung von Sebetralstat verfügbaren Akuttherapien jedoch parenteral verabreicht werden müssen, was komplex, umständlich, zeitaufwändig und teils sehr schmerzhaft ist, zögern HAE-Patienten die Behandlung ihrer Attacken oft hinaus oder behandeln diese gar nicht. Dabei wurde bereits gezeigt, dass eine frühe Behandlung einer HAE-Attacke zu einer Reduzierung der Dauer und der Schwere der Attacke führt. 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. Für die Behandlung mit Sebetralstat konnte gezeigt werden, dass Attacken milder und kürzer verlaufen, je eher diese behandelt wurden. Die Behandlung wird dadurch deutlich stressfreier, was in einer Reduktion bzw. Eliminierung der Angst vor der Verabreichung und damit auch der Hemmschwelle zur Nutzung der Akuttherapie resultiert und so auch zu einer konsequenteren Nutzung der Akutmedikation, Behandlung der Attacken und Normalisierung des Lebens für Patienten führen kann. Die Sicherheit, eine wirksame und schmerzfrei anzuwendende Akuttherapie zur Verfügung zu haben, könnte so auch die Angst vor der Attacke selbst lindern. Es konnte eine Relation zwischen dem Einsetzen der Symptomverbesserung nach Verwendung von Sebetralstat, also einem klaren, klinisch signifikanten Zeichen der Wirksamkeit von Sebetralstat, und der Reduktion der vom Patienten empfundenen Angst gezeigt werden. Studien haben gezeigt, dass Patienten eine orale Behandlung deutlich bevorzugen würden, da diese leichter zugänglich und mit ihrem alltäglichen Leben besser vereinbar ist. Darüber hinaus wird für die orale Verabreichung keine weitere Vorbereitung wie die Herstellung der Injektionslösung oder das Suchen eines ruhigen Ortes zur Applikation benötigt. So könnte die Zeit vom Erkennen einer Attacke zur Anwendung der Akuttherapie auf einen Bruchteil reduziert und eine leitlinienkonforme, schnellstmögliche Behandlung jeder HAE-Attacke

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gewährleistet werden. Daher gibt es einen bislang ungedeckten medizinischen Bedarf für eine gut wirksame orale Akuttherapie.

Sebetralstat ist die erste und einzige verfügbare oral verabreichte Akuttherapie für HAE-Attacken. Dieser potente selektive Proteinkinase A (PKa)-Inhibitor wird sehr schnell resorbiert und führt innerhalb von 15 min zu einer fast vollständigen Inhibition von PKa. Die klinische Relevanz der PK-Daten wird durch die Auswertung zum Ende des Fortschreitens der Attacken in der Studie KONFIDENT bestätigt, welche bei Verwenden von Sebetralstat bei 19,8 min lag. Die offene Verlängerungsstudie KONFIDENT-S konnte zeigen, dass die Patienten nach Erkennen einer Attacke Sebetralstat innerhalb von 9 min, und damit sehr schnell und leitlinienkonform eingenommen haben. Sebetralstat konnte in klinischen Studien auch einen klaren Vorteil sowohl beim Beginn der Symptomverbesserung als auch bei der Reduktion des Schweregrads und der Dauer zur vollständigen Auflösung der Attacke gegenüber Placebo zeigen. So begann die Symptomverbesserung bei Einnahme von 300 mg Sebetralstat im Median nach 1,61 h, wohingegen diese bei Einnahme von Placebo erst nach 6,72 h auftrat. Auch kam es bei 42 % der Patienten nach Einnahme von Sebetralstat innerhalb von 24 h zu einer vollständigen Auflösung der Attacke. Dies konnte nach Einnahme von Placebo nur bei 27 % der Patienten beobachtet werden. Der hohe therapeutische Bedarf wird durch die Zulassung eines Härtefallprogramms für Sebetralstat in Deutschland bestätigt.

Zusammenfassend deckt Sebetralstat den bis zur Zulassung von Sebetralstat ungedeckten therapeutischen Bedarf nach einer schnell wirksamen, effektiven und gut verträglichen oralen Akuttherapie für HAE-Attacken, wodurch die leitlinienkonforme schnellstmögliche Behandlung aller Attacken ermöglicht werden kann.

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	Symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines HAE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.	987 – 1.132
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines HAE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren	Symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren	Beträchtlich	987 – 1.132
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines HAE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren	2.783,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Darstellung erfolgt für die Arzneimittelkosten pro Patient für die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke (vergl. Modul 3).		

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			
A	Symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines HAE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren	Nicht zutreffend.	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HAE	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 *Ekterly*[®] sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt. Es sind keine zusätzlichen Risiko-minimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen. Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformationen von *Ekterly*[®] entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Entscheidung, die Behandlung mit oralem Sebetralstat zu beginnen, soll von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit HAE getroffen werden.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Die empfohlene Dosis beträgt eine 300-mg-Tablette *Ekterly*, anzuwenden bei den ersten Anzeichen einer bevorstehenden Attacke. Wenn kein ausreichendes Ansprechen erzielt wird oder die Symptome sich verschlimmern oder zurückkehren, kann 3 Stunden nach der ersten Dosis eine zweite Dosis eingenommen werden. Es dürfen nicht mehr als zwei Dosen in 24 Stunden eingenommen werden.

Patienten mit normalem C1-INH (nC1-INH)

Bei HAE-Patienten mit einem normalem C1-INH (nC1-INH) ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen, wenn kein klinisches Ansprechen beobachtet wird.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird nicht empfohlen.

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung, die einen starken CYP3A4-Inhibitor einnehmen, wird zur Behandlung einer HAE-Attacke eine Einzeldosis von 300 mg empfohlen.

Patienten, die CYP3A4-Induktoren einnehmen

Bei der Einnahme von schwachen CYP3A4-Induktoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten, die moderate oder starke CYP3A4-Induktoren einnehmen, wird eine Einzeldosis von 900 mg (3×300 -mg-Tabletten) zur Behandlung einer HAE-Attacke empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 12 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ekterly ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Larynxattacken

Nach der Behandlung von Larynxattacken müssen die Patienten sofort einen Arzt aufsuchen. Wenn sich die Symptome einer Larynxattacke nach der Behandlung verschlimmern, müssen die Patienten in einer geeigneten medizinischen Einrichtung behandelt werden.

Normaler C1-Esterase-Inhibitor (nC1-INH)

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Ekterly bei HAE-Patienten mit nC1-INH vor. Manche Unterkategorien des nC1-INH HAE sprechen unter Umständen nicht auf die Behandlung an, da es alternative Formen gibt, die keine Aktivierung des Plasmakallikreins beinhalten. Es wird empfohlen, einen Gentest, sofern verfügbar, gemäß den aktuellen HAE-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Leitlinien durchzuführen und die Behandlung abzusetzen, wenn kein klinisches Ansprechen zu beobachten ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

QT-Verlängerung

In einer klinischen Studie zur Beurteilung der Herzparameter bei gesunden Probanden wurde festgestellt, dass Sebetralstat das Potential zur Verlängerung des QT-Intervalls besitzt. Dies traf jedoch nur für hohe Konzentrationen zu, die mit der empfohlenen Dosis wahrscheinlich nicht erreicht werden.

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Sebetralstat bei Patienten mit unabhängigen Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung, wie z. B. eine bekannte, bereits bestehende (erworbene oder angeborene) QT-Verlängerung, Elektrolytstörungen, Leberfunktionsstörungen, gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mit dem Stoffwechsel von Sebetralstat interagieren, oder gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntlich das QT-Intervall verlängern. Bei solchen Patienten ist aufgrund des Risikos für eine QT-Verlängerung Vorsicht geboten. Dies gilt insbesondere für Patienten mit mehr als einem Risikofaktor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Sebetralstat

Sebetralstat ist ein Substrat von CYP3A4. Itraconazol, ein starker CYP3A4-Inhibitor, erhöhte die C_{max} von Sebetralstat um 135 % und die AUC um 420 %. Der moderate CYP3A4-Inhibitor Verapamil erhöhte die C_{max} von Sebetralstat um 76 % und die AUC um 102 %. Die gleichzeitige Anwendung mit dem schwachen CYP3A4-Inhibitor Cimetidin verursachte keine Veränderung der Exposition gegenüber Sebetralstat. Bei der Einnahme von CYP3A4-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Phenytoin, ein starker CYP3A4-Induktor, reduzierte die C_{max} von Sebetralstat um 66 % und die AUC um 83 %. Der moderate CYP3A4-Induktor Efavirenz reduzierte die C_{max} von Sebetralstat um 63 % und die AUC um 79 %. Die gleichzeitige Anwendung mit dem schwachen CYP3A4-Induktor Modafinil verursachte keine klinisch relevante Veränderung der Exposition gegenüber Sebetralstat.

Bei der Einnahme von schwachen CYP3A4-Induktoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten, die starke oder mäßige CYP3A4-Induktoren einnehmen (wie z. B. Rifampicin, Efavirenz, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital), wird empfohlen, eine HAE-Attacke mit einer Dosis von 900 mg (3 × 300-mg-Tabletten) zu behandeln.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, die einen starken CYP3A4-Inhibitor (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir) einnehmen, wird zur Behandlung einer HAE-Attacke eine Einzeldosis von 300 mg empfohlen.

Magensäurereduzierende Arzneimittel

Es wurde keine spezielle Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit magensäurereduzierenden Arzneimitteln in vivo durchgeführt. Die Wirkung von magensäurereduzierenden Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Sebetralstat ist somit nicht bekannt. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ekterly mit Arzneimitteln zur Veränderung des pH-Werts des Magens, wie z. B. Antazida, Protonenpumpenhemmer und Histamin-2-Rezeptorantagonisten, ist Vorsicht geboten.

Wirkung von Sebetralstat auf andere Arzneimittel

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bezüglich der Wirkung von Sebetralstat auf andere Arzneimittel durchgeführt.

Aus den In-vitro-Daten geht hervor, dass Sebetralstat die Enzyme CYP2C9, UGT1A4 und UGT1A9 sowie die Transporter OCT2, OATP1B3, MATE1 und MATE2-K hemmen kann. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist derzeit noch nicht geklärt. Die gleichzeitige Anwendung von Sebetralstat mit Substraten dieser Enzyme und Transporter, die eine geringe therapeutische Breite haben (wie z. B. Warfarin, Mycophenolsäure, Ciclosporin, Tacrolimus), ist angesichts des Risikos einer erhöhten pharmakokinetischen Exposition gegenüber diesen gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln und somit eines Auftretens von Toxizität zu vermeiden, es sei denn, die Anwendung ist klinisch gerechtfertigt. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung nicht vermeiden lässt, wird eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen, soweit dies möglich ist.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit Ekterly und für einen Zeitraum von 24 Stunden nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ekterly bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ekterly darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden,

wenn der potenzielle Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt (z. B. zur Behandlung von potenziell lebensbedrohlichen Larynxattacken).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sebetralstat oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die vorliegenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten bei Tieren zeigten, dass Sebetralstat und/oder seine Metaboliten in die Milch übergehen (Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob die Behandlung mit Ekterly unterbrochen oder ganz abgesetzt werden soll oder ob das Stillen nach der Einnahme von Ekterly für 24 Stunden unterbrochen werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Ekterly auf die menschliche Fruchtbarkeit vor. In Tierstudien war keine Auswirkung auf die Fertilität zu beobachten (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ekterly hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Ekterly wurde über das Auftreten von Schwindel berichtet. Dieses Symptom kann auch als Folge einer HAE-Attacke auftreten. Die Patienten sind anzuweisen, keine Fahrzeuge zu führen und keine Maschinen zu bedienen, wenn sie unter Schwindelgefühl leiden.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Ekterly wurde insgesamt 411 gesunden Probanden und 239 Patienten mit hereditärem Angioödem verabreicht. In den klinischen Zulassungsstudien wurden 1945 HAE-Attacken mit Ekterly behandelt.

Die häufigste Nebenwirkung bei den HAE-Patienten, die mit Ekterly behandelt wurden, war Kopfschmerzen (berichtet von 9,2 % der Patienten). Die berichteten Kopfschmerz-Ereignisse waren allgemein leicht bis mittelschwer, nicht ernsthaft und verschwanden ohne weitere Behandlung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Häufigkeit der in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen wird in den folgenden Kategorien angegeben:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Schwindelgefühl	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Häufig
	Übelkeit	Häufig
	Abdominalschmerz*	Häufig
	Diarrhoe	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hitzewallung	Häufig
* Beinhaltet die Ereignisse Abdominalschmerz und Schmerzen Oberbauch.		

Kinder und Jugendliche

Bei 32 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren wurden insgesamt 390 HAE-Attacken mit Sebetralstat behandelt. Das Sicherheitsprofil war dem bei Erwachsenen beobachteten ähnlich.

Überdosierung

In den klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung gemeldet. Es liegen keine Informationen darüber vor, wie potenzielle Anzeichen und Symptome einer Überdosierung zu erkennen sind. Falls Symptome auftreten sollten, wird eine symptomatische Behandlung empfohlen. Es gibt kein Antidot.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Art und Inhalt des Behältnisses

oPA/Al/PVC-Blisterpackung mit Aluminiumabdeckung (1 Filmtablette pro Blisterpackung).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Filmtabletten befinden sich in einer Blisterpackung, die in einer kindergesicherten Walletpackung aus Pappe verpackt ist. Die Walletpackungen sind in einer Schachtel verpackt.

Packungsgröße: 4 oder 6 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Risk Management Plan

Es sind keine zusätzlichen risikominimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.