

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sebetalstat (Ekterly®)

KalVista Pharmaceuticals, Inc.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsbereiche

Stand: 14.10.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Die Bradykinin-bildende Kaskade des Kontaktsystems Eigene Abbildung. HMWK: <i>High-molecular weight kininogen</i> ; C1INH: C1-Esterase Inhibitor	8
Abbildung 2-2: Hemmung des Kontaktsystems durch Sebetalstat. Eigene Abbildung. HK: <i>High-molecular weight kininogen</i> ; PK: Pre-Plasmakallikrein; PKa: Plasmakallikrein	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B2-Rezeptor	Bradykinin-Typ-II-Rezeptor
BK	Bradykinin
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
HAE	Hereditäres Angioödem
HMWK	Hochmolekulares Kininogen
PKa	Plasmakallikrein
PZN	Pharmazentralnummer
<i>SERPING1</i>	<i>Serpin Family G Member 1</i>

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sebetalstat
Handelsname:	Ekterly®
ATC-Code:	B06AC08

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
-	EU/1/25/1975/001*	300 mg	4 Tabletten
20091306	EU/1/25/1975/002	300 mg	6 Tabletten

*Die Packung mit der Zulassungsnummer EU/1/25/1975/001 wird in Deutschland nicht vermarktet und daher im Nutzendossier nicht weiter berücksichtigt

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Sebetalstat (Ekterly®) ist ein innovativer, oral verabreichter, potenter und selektiver Inhibitor von Plasmakallikrein (PKa) und wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Akutbehandlung von Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewandt [1]. Sebetalstat ist das erste oral zu verabreichende Arzneimittel zur Akutbehandlung von Attacken des HAE. Im Nachfolgenden wird näher auf die Pathophysiologie des HAE und den Wirkmechanismus von Sebetalstat eingegangen.

Das hereditäre Angioödem ist eine seltene, vererbte Form des Bradykinin-vermittelten Angioödems, welches in den meisten Fällen aus einem Mangel oder Defekt des C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) Proteins resultiert [2, 3]. Dieser C1-INH-Mangel oder -Defekt führt zu der Dysregulation verschiedener Plasmaproteine des Kontaktsystems und daraus resultierend zu einer Veränderung der Gefäßpermeabilität. Aufgrund der dysregulierten und veränderten Gefäßpermeabilität im Rahmen einer HAE-Attacke strömt Plasma in das umliegende Gewebe und es kommt zu ausgedehnten Ödemen im Körper der Betroffenen [3, 4]. HAE wird charakterisiert und ist geprägt durch die Unvorhersehbarkeit der Attacken. Sowohl die Lokalisation als auch die Ausprägung und Geschwindigkeit der Angioödem-Bildung kann beim einzelnen Patienten von Attacke zu Attacke unterschiedlich sein, welches die Betroffenen vor große Herausforderungen im Management und Kontrolle ihrer Erkrankung stellt. Die Angioödeme verursachen oft schmerzhafte Anschwellungen des Gewebes, wodurch das tägliche Leben der Betroffenen und ihre Lebensqualität stark eingeschränkt wird [5, 6]. So können Schwellungen an den Extremitäten nicht nur Schmerzen hervorrufen, sondern auch zu Bewegungseinschränkungen führen, wodurch Betroffene ihrem Alltag nicht mehr wie gewohnt nachgehen können [7, 8]. Schwellungen im Gesicht können stark entstellen und dazu führen, dass Patienten den Kontakt mit anderen Menschen meiden und ihr Sozialleben stark einschränken [9]. Tritt eine HAE-Attacke im abdominalen Bereich auf, durchleben Patienten oft Schmerzen, die mit einer Appendizitis oder einem akuten Abdomen vergleichbar sind [10]. Außerdem kann es durch die große Menge an austretender Flüssigkeit zu einem lebensgefährlichen hypovolämischen Schock kommen [10]. Tritt die HAE-Attacke im laryngealen Raum auf, betreffen also den Kehlkopf, kann die Schwellung die Atemwege so

stark einengen, dass Erstickungsgefahr besteht [8, 11, 12]. Zwar treten laryngeale Attacken selten auf (ca. 2 – 7 % aller HAE-Attacken), jedoch erleben mindestens 50 % der HAE-Patienten im Laufe ihres Lebens eine laryngeale Attacke [13, 14]. Aus diesen Gründen sollten alle Attacken so schnell wie möglich behandelt und laryngeale Attacken zusätzlich ärztlich überwacht werden. Sowohl der Ort als auch die Frequenz von HAE-Attacken kann bei einer betroffenen Person selbst als auch zwischen Betroffenen stark variieren [4, 5, 15]. So gibt es Betroffene, die mindestens eine Attacke pro Woche erleben, aber auch solche, bei denen Attacken deutlich seltener auftreten [5, 16]. Zwar gibt es bekannte Auslöser für HAE-Attacken, wie Stress, Infekte, Traumata oder ärztliche bzw. zahnärztliche Eingriffe, oft treten Attacken jedoch ohne ersichtliche Gründe auf [3].

Besonders die Unvorhersehbarkeit von Attacken als auch das potenzielle Auftreten einer laryngealen Attacke, welche lebensbedrohlich sein kann, führen bei vielen Patienten zu Angst und Depressionen [3, 16]. Hinzu kommt, dass die derzeit verfügbaren Therapieoptionen akuter HAE-Attacken parenteral verabreicht werden müssen, was dazu führen kann, dass aufgrund der komplizierten Verabreichungsform sowie der möglichen Angst, die mit der Verabreichung einhergeht, Attacken gar nicht oder erst spät behandelt werden [17].

Pathophysiologie des hereditären Angioödems

Die Entstehung der Ödeme beim HAE resultiert aus unkontrollierter Aktivität des Kallikrein-Kinin-Systems (Kontaktsystem). C1-INH fungiert als primärer physiologischer negativer Regulator des Kallikrein-Kinin-Systems, weshalb die verbreitetsten Typen des HAE mit dem C1-INH im Zusammenhang stehen (HAE-C1INH). Typ I-HAE liegt bei ca. 85 % der HAE-Patienten vor und wird durch einen Mangel an C1-INH ausgelöst. Bei Typ II-HAE ist der C1-INH zwar in normaler Konzentration vorhanden aber nicht funktionsfähig [18]. Ausgelöst werden beide Typen durch Mutationen im *SERPING1* (*Serpin Family G Member 1*)-Gen, welches für C1-INH kodiert und autosomal-dominant vererbt wird. Ca. 75 % der Patienten haben HAE in der Familienvorgeschichte, bei den übrigen Patienten entsteht das HAE durch spontane Mutationen in *SERPING1* [2-4]. C1-INH ist ein zu der Serpin-Superfamilie gehörender Protease-Inhibitor, der eine wichtige regulatorische Rolle in verschiedenen Signalwegen wie dem beim HAE involvierten Kontaktsystem (siehe Abbildung 2-1) sowie dem zum Immunsystem gehörenden Komplementsystem übernimmt [19].

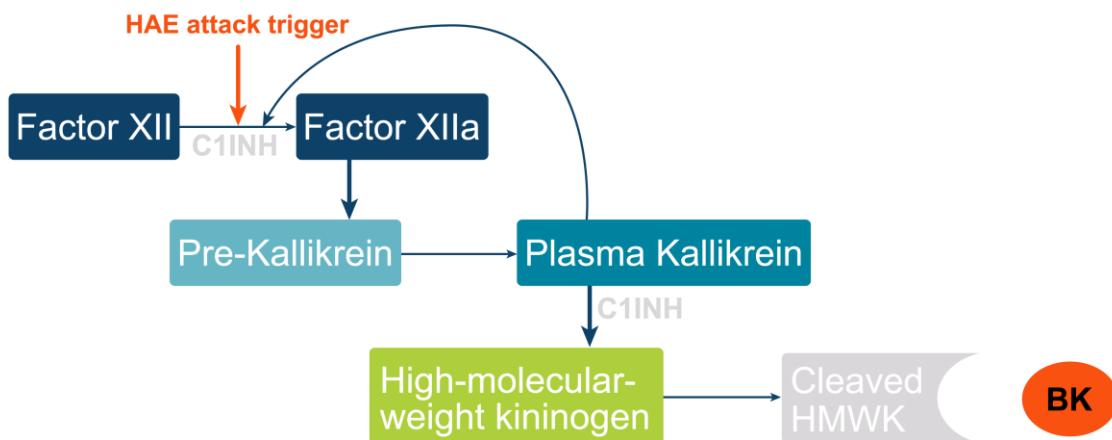


Abbildung 2-1: Die Bradykinin-bildende Kaskade des Kontaktsystems

Eigene Abbildung. HMWK: *High-molecular weight kininogen*; C1INH: C1-Esterase Inhibitor

Zusätzlich zu den HAE-Typen, welche durch ein Defizit oder Defekt des C1-INH ausgelöst werden, gibt es eine weitere, sehr seltene Form des HAE. Bei dieser Form des HAE liegt weder ein Defekt noch ein Mangel an C1-INH vor, weshalb sie als HAE mit normalem C1-INH (HAE-nC1INH) bezeichnet wird [20]. HAE-nC1INH weist zwar sehr ähnliche klinische Befunde wie die klassischen HAE-Typen auf, wird jedoch durch Mutationen in Genen von anderen am Kontaktssystem oder an der Regulation der Endothelfunktion beteiligten Proteinen ausgelöst [2]. Früher wurde HAE mit normalem C1-INH auch als Typ III-HAE bezeichnet [2].

Ödementstehung durch mangelnde Regulation des Kontaktssystems

Ein C1-INH-Mangel oder -Defekt führt zu einer Überproduktion von Bradykinin über das Kontaktssystem (Kallikrein-Kinin-System) (siehe Abbildung 2-1). Am Anfang dieser Signalkaskade steht Faktor XII, welcher entweder durch Selbstaktivierung oder durch andere Proteasen wie das PKa aktiviert wird und daraufhin Pre-Plasmakallikrein zu PKa, einer Trypsin-artigen Serinprotease, umwandelt [2, 21]. Dieses wiederum spaltet hochmolekulares Kininogen (HMWK), wodurch Bradykinin freigesetzt wird [2, 21, 22]. PKa ist demnach nicht nur für die Produktion von Bradykinin verantwortlich, sondern auch für die Amplifikation der Aktivierung des Kontaktssystems durch die positive Rückkopplung auf die Spaltung von Faktor XII am Anfang der Signalkaskade [23]. Diese Kaskade wird durch den C1-INH reguliert [2]. C1-INH kann als Inhibitor von sowohl PKa als auch von Faktor XII die Kallikrein-Kinin-Signalkaskade hemmen, es fungiert demnach als negativer Regulator des Kontaktssystems. Bei einem Mangel oder Defekt des C1-INH kommt es zu einer mangelnden Regulation des Kontaktssystems und dadurch zu einer Überproduktion des vasoaktiven Peptids Bradykinin. Die Bindung von Bradykinin an die Bradykinin-Typ-II-(B2-) Rezeptoren führt zur Vasodilatation und einer Vergrößerung des Interzellularraums von Endothelzellen, was in einer erhöhten Gefäßpermeabilität resultiert [6, 24]. So gelangt vermehrt Plasma aus den Blutgefäßen in das umgebende Gewebe und führt dort zu lokalen Schwellungen im subkutanen oder mukosalen

Gewebe [4, 25]. Aus diesem Grund sind das Ersetzen des fehlenden oder nicht funktions-tüchtigen C1-IHN oder aber die Inhibierung von Pka, Bradykinin oder dem B2-Rezeptor vielversprechende Ansatzpunkte für die zielgerichtete Therapie des HAE.

Wirkmechanismus von Sebetalstat

Sebetalstat ist ein innovativer, oral verabreichter, potenter und selektiver Inhibitor von Plasmakallikrein [26]. Das Behandlungsziel ist eine wirksame aber insbesondere auch eine schnell zu verabreichende und damit leitlinienkonforme (schnellstmögliche) Behandlung der HAE-Attacken. Dabei ist eine schnelle Auflösung und Absorption nach Einnahme, um die Entwicklung der HAE-Attacken frühzeitig zu stoppen, idealerweise noch bevor sie sich vollständig ausbilden können, essenziell. Hierfür ist eine hohe Potenz und Spezifität sowie auch die orale Darreichungsform von höchster Relevanz. Durch die Hemmung von Pka durch Sebetalstat wird einerseits die Proteolyse von HMWK im Kontaktssystem inhibiert, so dass die bei der HAE auftretende Überproduktion von Bradykinin und somit die Ödembildung gestoppt wird. Außerdem wird die positive Rückkopplung von Pka auf Faktor XII inhibiert, wodurch die Produktion von zusätzlichem Pka und somit auch Bradykinin am Startpunkt der Signalkaskade heruntergefahren wird (siehe Abbildung 2-2 Abbildung 2-1). Sebetalstat induziert bei Bindung an Pka eine Konformationsänderung dessen aktiven Zentrums, was zur hohen Potenz (3 nM) und Selektivität für das Pka (1500-fach gegenüber anderen Serin-Proteasen) beiträgt [23, 26]. Zudem fördern die physikochemischen Eigenschaften von Sebetalstat dessen rapide Auflösung im Magen und die schnelle Aufnahme im Darm, was bewirkt, dass eine einzelne Dosis von Sebetalstat zu einer fast vollständigen Inhibition von Pka und dadurch Blockade von HMWK schon nach 15 min führt [23, 26].

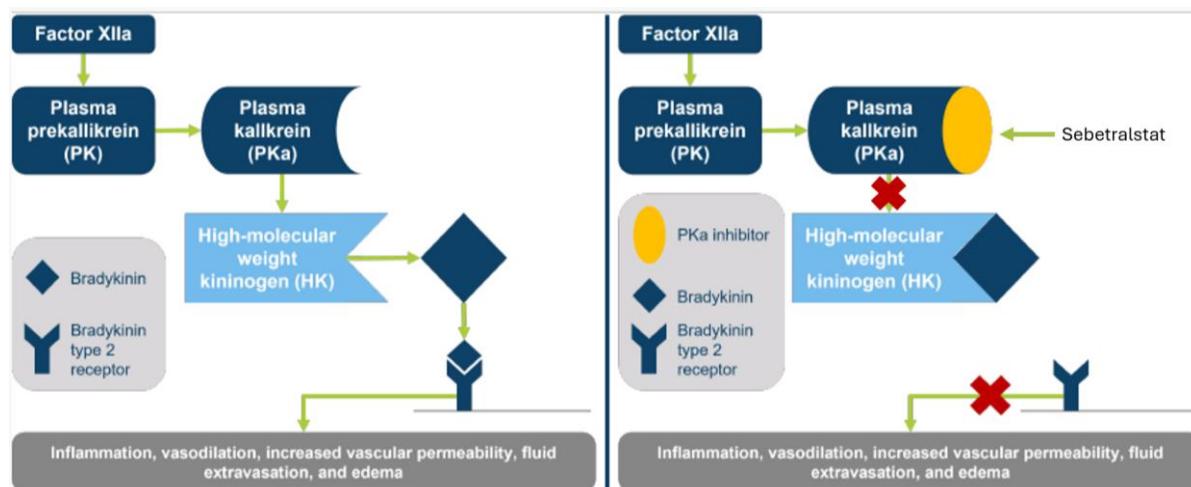


Abbildung 2-2: Hemmung des Kontaktssystems durch Sebetalstat.

Eigene Abbildung. HK: High-molecular weight kininogen; PK: Pre-Plasmakallikrein; Pka: Plasmakallikrein

Klinische Studien mit Sebetalstat konnten die schnelle Inhibition von Pka und damit einhergehend eine schnellere Besserung der Symptome durch Sebetalstat im Vergleich zu Placebo zeigen [23, 27]. Die Leitlinien zum HAE fordern, dass alle Attacken schnellstmöglich behandelt werden sollten, weshalb Patienten ihre Akutmedikation jederzeit mit sich tragen sollen [2, 18]. Die schnelle Resorption von Sebetalstat sowie dessen durch die orale

Verabreichung schnelle und unkomplizierte Einnahme ermöglichen eine wirksame und leitlinienkonforme Behandlung von akuten HAE-Attacken.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Sebetalstat (Ekterly®) wird angewendet zur symptomatischen Behandlung von akuten Attacken eines hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.	ja	17.09.2025	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation von Ekterly® mit dem Stand September 2025 entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel sowie die Angaben zum Zulassungsstatus stammen aus der Fachinformation von Ekterly® [1] sowie aus firmeninternen Informationen des pharmazeutischen Unternehmers.

Informationen zur Pathophysiologie von HAE sowie dem Wirkmechanismus von Ekterly® wurden der Fachinformation sowie den identifizierten Publikationen einer ergänzenden Freihandsuche entnommen.

Alle verwendeten Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. KalVista Pharmaceuticals Inc. (2025): Ekterly 300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2025 [Zugriff: 08.10.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. (2022): The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. Allergy; 77(7):1961-90.
3. Gower RG, Busse PJ, Aygören-Pürsün E, Barakat AJ, Caballero T, Davis-Lorton M, et al. (2011): Hereditary angioedema caused by c1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. World Allergy Organ J; 4(2 Suppl):S9-s21.

4. Ali MA, Borum ML (2014): Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know. *Clin Exp Gastroenterol*; 7:435-45.
5. Bork K, Anderson JT, Caballero T, Craig T, Johnston DT, Li HH, et al. (2021): Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol*; 17(1):40.
6. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, Banerji A, Bernstein JA, Castaldo AJ, et al. (2021): US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 9(1):132-50.e3.
7. Mendivil J, Murphy R, de la Cruz M, Janssen E, Boysen HB, Jain G, et al. (2021): Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 16(1):94.
8. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, Blaustein MB, Wilson DA, Horn PT (2010): The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*; 31(5):407-14.
9. Chong-Neto HJ (2023): A narrative review of recent literature of the quality of life in hereditary angioedema patients. *World Allergy Organ J*; 16(3):100758.
10. Mumneh N, Tick M, Borum M (2021): Angioedema with severe acute abdominal pain: Think of hereditary angioedema. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*; 45(4):101702.
11. Bork K, Hardt J, Witzke G (2012): Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol*; 130(3):692-7.
12. Chuamanochan M, Phuprasertsak S, Weesasubpong P, Ruengorn C, Phosuya C, Awiphan R, et al. (2022): Benefits and Harms of Treatment and Preventive Interventions for Hereditary Angioedema: Protocol for a Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Genes (Basel)*; 13(5)
13. Bork K, Bernstein JA, Machnig T, Craig TJ (2016): Efficacy of Different Medical Therapies for the Treatment of Acute Laryngeal Attacks of Hereditary Angioedema due to C1-esterase Inhibitor Deficiency. *The Journal of Emergency Medicine*; 50(4):567-80.e1.
14. Longhurst HJ, Cancian M, Grivcheva-Panovska V, Koleilat M, Magerl M, Savic S, et al. (2024): Hereditary Angioedema Attacks in Patients Receiving Long-Term Prophylaxis: A Systematic Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*; 67:83-95.
15. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J (2006): Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol*; 101(3):619-27.
16. Banerji A, Busse P, Christiansen SC, Li H, Lumry W, Davis-Lorton M, et al. (2015): Current state of hereditary angioedema management: a patient survey. *Allergy Asthma Proc*; 36(3):213-7.
17. Betschel SD, Caballero T, Jones DH, Longhurst HJ, Manning M, van Kooten S, et al. (2024): The complexities of decision-making associated with on-demand treatment of hereditary angioedema (HAE) attacks. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*; 20(1):43.
18. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, et al. (2019): Leitlinie: Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. *Allergo Journal* 28(1):16-29.

19. Kajdácsi E, Jandrasics Z, Veszeli N, Makó V, Koncz A, Gulyás D, et al. (2020): Patterns of C1-Inhibitor/Plasma Serine Protease Complexes in Healthy Humans and in Hereditary Angioedema Patients. *Frontiers in Immunology*; 11:794.
20. Reshef A, Buttgeret T, Betschel SD, Caballero T, Farkas H, Grumach AS, et al. (2024): Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 154(2):398-411.e1.
21. Schmaier AH, Emsley J, Feener EP, Gailani D, Govers-Riemslag JWP, Kaplan AP, et al. (2019): Nomenclature of factor XI and the contact system. *J Thromb Haemost*; 17(12):2216-9.
22. Palarasah Y, Pham STD, Gram JB, Graversen JH, Pilely K, Sidelmann JJ (2022): Plasma Kallikrein Cleaved H-kininogen: An End-Point Marker for Contact Activation in vitro and ex vivo. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*; 9:873-975.
23. Feener EP, Davie RL, Murugesan N, Pethen SJ, Hampton SL, Smith MD, et al. (2024): Sebetalstat: A Rapidly Acting Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for the On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema. *Drugs and Drug Candidates*; 3(2):328-41.
24. De Maat S, Hofman ZLM, Maas C (2018): Hereditary angioedema: the plasma contact system out of control. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 16(9):1674-85.
25. Gill P, Betschel SD (2017): The Clinical Evaluation of Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*; 37(3):449-66.
26. Davie RL, Edwards HJ, Evans DM, Hodgson ST, Stocks MJ, Smith AJ, et al. (2022): Sebetalstat (KVD900): A Potent and Selective Small Molecule Plasma Kallikrein Inhibitor Featuring a Novel P1 Group as a Potential Oral On-Demand Treatment for Hereditary Angioedema. *J Med Chem*; 65(20):13629-44.
27. Riedl MA, Farkas H, Aygören-Pürsün E, Psarros F, Soteres Daniel F, Staevska M, et al. (2024): Oral Sebetalstat for On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. *New England Journal of Medicine*; 391(1):32-43.