

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sebetralstat (Ekterly®)

KalVista Pharmaceuticals, Inc.

Modul 3 A

*Symptomatische Behandlung von akuten Attacken eines
hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und
Jugendlichen ab 12 Jahren.*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V**

Stand: 14.10.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	41
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	45
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	48
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	49
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	51
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	52
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	52
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	58
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	59
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	59
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	60
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	60
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	61
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	62

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	63
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	68

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Herleitung der Prävalenz des HAE in Deutschland.....	25
Tabelle 3-2: Herleitung der Inzidenz des HAE in Deutschland.....	26
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-4: Herleitung der Zielpopulation.....	29
Tabelle 3-5: Entwicklung der Anzahl an HAE-Patienten von 2026 bis 2030	30
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
Tabelle 3-10: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro individueller HAE-Attacke	44
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	46
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	47
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	48
Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit.....	57
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	61
Tabelle 3-13-17: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	65

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1 Die Bradykinin-bildende Kaskade des Kontaktsystems Eigene Abbildung. HMWK: <i>High-molecular weight kininogen</i> ; C1INH: C1-Esterase Inhibitor; BK: Bradykinin.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
B2-Rezeptoren	Bradykinin-Typ-II-Rezeptoren
BAS	Statistisches Bundesamt
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
C1-INH	C1-Esterase-Inhibitor
DSF	Durchstechflaschen
EAACI	<i>European Academy of Allergy & Clinical Immunology</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAE	Hereditäres Angioödem
HAE-C1INH	HAE mit defektem oder Mangel an C1-INH
HAE-nC1INH	HAE mit normalem C1-INH
HMWK	<i>High-molecular weight kininogen</i>
I.E.	Internationale Einheit
IU	International Unit
LPI	Last Patient In
LPFV	Last Patient First Visit
LTP	<i>Long-term prophylaxis</i> ; Langzeitprophylaxe
MRGPRX2	<i>Mas-related G-protein coupled receptor member X2</i>
PKa	Plasmakallikrein
PZN	Pharmazentralnummer
SDM	<i>Shared Decision Making</i>
<i>SERPING1</i>	<i>Serpin family G member 1</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
WAO	<i>World Allergy Organization</i>

zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
-----	--------------------------------

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Sebetralstat ist für die Akutbehandlung von Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen [1]. Sebetralstat ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (*Orphan Drug*) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 und hat am 21.06.2022 eine *Orphan Designation* erhalten, welche mit dem Erscheinen des europäischen öffentlichen Bewertungsberichts (*European Public Assessment Report*, EPAR) bestätigt wurde [2].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen sowie zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V müssen nicht vorgelegt werden. Dementsprechend wird keine zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet benannt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 04.04.2024 fand unter der Vorgangsnummer 2024-B-013 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt [3].

Sebetralstat ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der Zusatznutzen gilt somit durch die Zulassung als belegt und eine zVT wird nicht festgelegt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens werden daher auf Basis der Zulassungsstudien nachgewiesen (siehe Abschnitt 3.1.1).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Sebetralstat wurde dessen Fachinformation entnommen zugelassen [1]. Informationen zum Orphan Drug-Status und der Zulassung von Sebetralstat wurden auf der Webseite der EMA recherchiert [2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. European Medicines Agency (EMA) (2025): Assessment report - Ekterly. [Zugriff: 08.10.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ekterly>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-013 | finale Fassung.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick über die Erkrankung

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 [1]. 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 [2, 3]. 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 [2, 4]. Im Gegensatz dazu handelt es sich beim hereditären Angioödem (HAE) um ein Bradykinin-vermitteltes Angioödem [5]. Es wird meist durch eine Mutation im für den C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) kodierenden Gen *SERPING1* (*Serpin Family G Member 1*) verursacht, die entweder in einem Mangel oder einem Defekt des C1-INH resultiert [3, 5]. 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 [3, 6, 7].

HAE-Attacken treten akut auf und sind unvorhersehbar. Sie treten in unterschiedlichen zeitlichen Abständen, Schweregraden und an verschiedenen Körperregionen auf [3, 8]. 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 [9]. 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 [5].

Pathophysiologie

Die Entstehung der Ödeme beim HAE resultiert aus einer unkontrollierten Aktivität des Kallikrein-Kinin-Systems (Kontaktsystem). C1-INH fungiert als primärer 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 [10]. Klinisch sind beide HAE-C1INH Typen nicht zu unterscheiden. Ausgelöst werden beide Typen durch Mutationen im *SERPING1*-Gen, welches für C1-INH kodiert und autosomal-dominant vererbt wird [3, 5, 6]. 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 (Abbildung 3-1) sowie dem zum Immunsystem gehörenden Komplementsystem, übernimmt [11]. Zusätzlich zu den HAE-Typen, welche durch ein Defizit oder Defekt des C1-INH ausgelöst werden, gibt es noch eine weitere, eher 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 [12]. HAE-nC1INH weist zwar sehr ähnliche klinische Befunde wie die klassischen HAE-Typen auf, wird jedoch durch Mutationen in Genen von anderen am Kontaktsystem oder an der Regulation der Endothelfunktion beteiligten Proteinen ausgelöst [5]. Ursprünglich wurde HAE mit normalem C1-INH auch als Typ III-HAE bezeichnet [5].

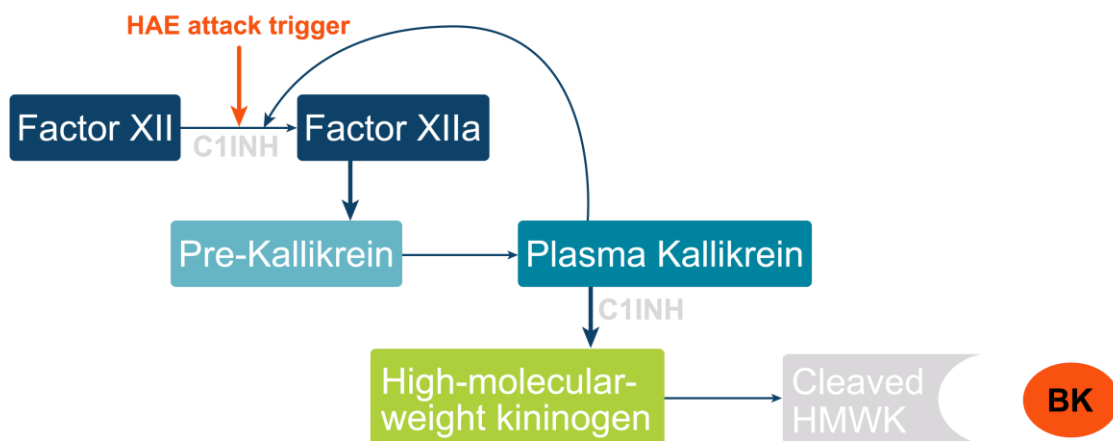


Abbildung 3-1 Die Bradykinin-bildende Kaskade des Kontaktsystems

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

Ein C1-INH-Mangel oder -Defekt führt zu einer Überproduktion von Bradykinin über das Kontaktsystem (Abbildung 3-1). Am Anfang dieser Signalkaskade steht Faktor XII, welcher entweder durch Selbstaktivierung oder durch andere Proteasen wie das Plasmakallikrein (PKa) aktiviert wird und daraufhin Pre-Plasmakallikrein zu PKa, einer Trypsin-artigen Serinprotease, umwandelt [5, 13]. Dieses wiederum spaltet hochmolekulares Kininogen (HMWK), wodurch Bradykinin freigesetzt wird [5, 13, 14]. PKa ist demnach nicht nur für die Produktion von Bradykinin verantwortlich, sondern auch für die Amplifikation der Aktivierung des Kontaktsystems durch die positive Rückkopplung auf die Spaltung von Faktor XII am Anfang der Signalkaskade [15]. Diese Kaskade wird durch den C1-INH reguliert [5]. 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 Kontaktsystems. Bei einem Mangel

oder Defekt des C1-INH kommt es zu einer mangelnden Regulation des Kontaktsystems 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 [16, 17]. So gelangt vermehrt Plasma aus den Blutgefäßen in das umgebende Gewebe und führt dort zu lokalen Schwellungen im subkutanen oder mukosalen Gewebe [3, 18]. Aus diesem Grund sind das Ersetzen des fehlenden oder nicht funktionstüchtigen C1-INH oder aber die Inhibierung von PKa, Bradykinin oder dem B2-Rezeptor vielversprechende Ansatzpunkte für die zielgerichtete Therapie des HAE.

Symptomatik

Die Symptomatik des HAE ist sehr variabel und patientenindividuell und kann auch von Attacke zu Attacke unterschiedlich sein. Häufig gehen den Attacken Prodromi wie Ermüdung, depressive Stimmung, Hautausschlag oder auch abdominale Symptome voran [19]. Am häufigsten betreffen die Attacken das Gesicht, die Extremitäten oder den Gastrointestinaltrakt [20]. Laryngeale Attacken treten zwar seltener auf, dennoch haben ca. 50 % der Patienten im Laufe ihres Lebens mindestens eine laryngeale Attacke, welche durch das Anschwellen der Atemwege lebensbedrohlich sein können [21]. Erschwerend kommt hinzu, dass innerhalb einer HAE-Attacke mehrere Körperregionen, gleichzeitig oder aufeinanderfolgend, betroffen sein können.

Es gibt verschiedene bislang bekannte Auslöser von HAE-Attacken. So gehören Traumata, medizinische Eingriffe, Stress, Infektionen und die Einnahme von ACE-Inhibitoren zu den häufigsten Auslösern [20, 22]. Zudem wurden bei Frauen auch die Einnahme von östrogenhaltigen Kontrazeptiva, die Menstruation sowie Schwangerschaft als mögliche Auslöser von HAE-Attacken identifiziert [22]. Viele HAE-Attacken sind jedoch komplett unvorhersehbar und treten ohne erkennbaren Auslöser auf [6].

Die Symptome und Schwere der Attacken kann, besonders mit Hinblick auf die betroffene Körperregion, stark variieren. So sind Schwellungen im Gesicht mitunter weniger schmerzhaft als im abdominalen Bereich, jedoch wird die Lebensqualität der Betroffenen stark eingeschränkt [23, 24]. Das Anschwellen von Augen und Mund beeinträchtigt den Lebensalltag der Betroffenen stark, so dass es ihnen beispielsweise nicht möglich ist, zu arbeiten oder zur Schule zu gehen [24, 25]. Zusätzlich dazu sind starke Schwellungen im Gesicht sehr entstellend und können Patienten derart psychisch belasten, dass sie große Scham empfinden und sich für den Zeitraum der Attacke zurückziehen und isolieren [23, 24]. Damit steigt auch die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten an einer Angststörung oder Depression erkranken [24, 26]. Auch Schwellungen an den Extremitäten können den Lebensalltag stark einschränken. Patienten können zum einen ihre stark angeschwollenen Hände nicht benutzen, zum anderen kann das Anschwellen der Füße dazu führen, dass Betroffene nicht mehr in ihre Schuhe passen oder derart starke Schmerzen empfinden, dass das Laufen nicht mehr möglich ist [27]. So können HAE-Patienten oft weder ihre Arbeit während einer Attacke ausführen noch ihren Hobbies oder anderen sozialen Aktivitäten nachgehen. In einer Studie aus Europa haben Patienten berichtet, dass sie aufgrund ihres HAE nicht ihrer gewünschten beruflichen Tätigkeit

nachgehen können bzw. ihnen Weiterbildungsmöglichkeiten sowie Chancen auf einen beruflichen Aufstieg verwehrt bleiben [28]. Hinzu kommt, dass viele Patienten über Ermüdung während einer Attacke berichten. Diese Ermüdung korreliert zum einen mit der Angst, die Patienten im Zusammenhang mit einer HAE-Attacke berichten. Zum anderen führt sie auch zu einer Beeinträchtigung der Ausführung von Tätigkeiten, so dass die Patienten bspw. nicht in der Lage dazu sind zu arbeiten [29]. Es wurde geschätzt, dass HAE-Patienten aufgrund ihrer Erkrankung in einem Jahr an durchschnittlich 20 Tagen nicht arbeiten bzw. zur Schule gehen können [28].

Abdominale Attacken kommen sehr häufig vor und werden von bis zu 87 % der Patienten als qualvoll oder stark schmerzhaft beschrieben [30]. Neben Schmerzen treten oft Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö auf. Die Symptome einer abdominalen Attacke ähneln oft denen anderer schwerer gastrointestinalen Erkrankungen, so dass vor der HAE-Diagnose oft unnötige Operationen durchgeführt werden, weil ein Verdacht auf eine Appendizitis oder ein akutes Abdomen besteht [31]. Schwere abdominale Attacken können auch lebensbedrohlich sein. Durch die Verschiebung von großen Mengen an Flüssigkeit in den Peritonealraum sowie den Flüssigkeitsverlust durch Diarrhö und Erbrechen kann es zu Hypotonie oder auch einem Kreislaufschock kommen [3, 32, 33]. In einer beobachtenden Studie aus Deutschland wurden ein Kreislaufschock in 4,4 % aller abdominalen HAE-Attacken beobachtet [30].

Laryngeale Attacken können das Sprechen und Schlucken erschweren und im schlimmsten Fall die Atemwege so stark einengen, dass Erstickungsgefahr droht [6, 34]. Eine Studie aus Deutschland hat gezeigt, dass eine Erstickung aufgrund einer laryngealen HAE-Attacke unabhängig sowohl vom Zeitpunkt des Auftretens der Attacke sowie vom Alter des Patienten (Alterspanne 9 bis 78 Jahre) auftreten kann [35]. Auffällig war, dass die Gefahr, bei einer laryngealen Attacke zu versterben, besonders bei nicht bereits mit HAE diagnostizierten Patienten, groß war. In einem solchen Fall liegt die Sterblichkeitsrate bei bis zu 34 %, da die Patienten die ersten Warnzeichen oft nicht schnell genug erkennen und nicht früh genug reagieren [35]. Ca. 50 % aller HAE-Patienten erleben im Laufe ihres Lebens mindestens eine laryngeale Attacke [36].

Neben den akuten physischen Symptomen wirkt sich HAE auch negativ auf die mentale Gesundheit sowie die Lebensqualität der Patienten mit HAE aus. So entwickeln manche Patienten eine dauerhafte Furcht vor Attacken, auch wenn sie gerade keine Attacke erleben [37, 38]. Sie fürchten sich insbesondere vor dem Auftreten einer laryngealen Attacke und der damit verbundenen potentiell lebensbedrohlichen Situation [24]. Eine Studie aus den USA berichtet davon, dass 50 % der befragten HAE-Patienten unter einer Angststörung und 24 % an einer Depression leiden [38, 39]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine Studie aus Europa, Australien und Kanada. Hier wurde bei 38 % der Patienten eine moderate bis schwere Angststörung sowie bei 17 % eine moderate bis schwere Depression diagnostiziert [26, 40]. Auch die Unvorhersehbarkeit des Auftretens sowie deren potenzielle Schwere beeinträchtigt nicht nur die HAE-Patienten selbst, sondern auch die Personen in ihrem direkten Umfeld stark [23, 24, 41]. Angehörige müssen teilweise Patienten während ihrer Attacke betreuen oder bei der Verabreichung der Akutmedikation unterstützen. Dies führt dazu, dass auch die

Angehörigen von HAE-Patienten vermehrt Urlaub nehmen und ihr soziales Leben einschränken müssen [28]. Da Stress einer der häufigsten Auslöser von HAE-Attacken ist, können die HAE-bedingte dauerhafte Angst sowie die daraus resultierenden Angststörungen akute HAE-Attacken auslösen. Das alltägliche Leben wird von vielen Patienten vollständig auf das mögliche Vermeiden von HAE-Attacken ausgerichtet. Das betrifft nicht nur die Berufswahl und die tägliche Arbeit bzw. den Schulalltag, sondern auch die Teilnahme an sozialen Aktivitäten oder auch die Entscheidung zu verreisen [26, 42]. Auch die Familienplanung wird durch das HAE beeinflusst. So gaben manche Patienten an, dass die Angst, die Erkrankung an ihre Kinder weiterzugeben, zur Entscheidung führt, keine Kinder zu bekommen [1, 24]. Außerdem empfinden diejenigen HAE-Patienten, welche die Erkrankung an ihre Kinder vererbt haben, Schuldgefühle [1]. Darüber hinaus gaben Patienten an, dass sie durch Umstellung ihres Lebens mögliche Auslöser von HAE-Attacken zu vermeiden versuchen [24]. Dies betrifft nicht nur Patienten welche nur eine Akuttherapie erhalten, sondern auch Patienten, die eine Langzeitprophylaxe (*long-term prophylaxis*, LTP) erhalten. Zwar kann die LTP die Anzahl der Attacken bei Patienten verringern, sie verhindert das Auftreten von HAE-Attacken jedoch nicht vollständig und die Ungewissheit, ob und wann Attacken auftreten werden, bleibt bestehen [43]. Trotz LTP kam es bei 40 – 94 % der Patienten zum Einsatz von Akuttherapien, welche aufgrund von Durchbruchattacken notwendig wurden [43]. Des Weiteren verhindert die LTP vorrangig das Auftreten peripherer Attacken und nur in einem geringeren Ausmaß abdominale und laryngeale Attacken [43]. Aus diesem Grund müssen auch Patienten auf unbedingt LTP weiterhin immer ihre Akutmedikation bei sich tragen.

Obwohl eine schnellstmögliche Behandlung von HAE-Attacken in den aktuellen deutschen sowie internationalen Leitlinien dringend empfohlen wird, zögern viele Patienten die Administration ihrer Akutmedikation heraus oder warten damit, bis sie an einem ruhigen Ort oder sogar zu Hause sind, obwohl die Attacke schwerer wird, je länger mit der Behandlung gewartet wird und die Patienten die Vorteile einer frühen Behandlung kennen [44, 45]. Viele Patienten verspüren Nervosität und Angst, wenn sich eine HAE-Attacke und damit verbunden die Anwendung einer Akuttherapie ankündigt. Eine Studie konnte eine Verbindung zwischen der Schwere der Angst vor der Administration der Akutmedikation und der Verzögerung der Behandlung einer Attacke zeigen [46]. Manche Patienten verspüren demnach mehr Angst vor der Administration der Akutmedikation als vor der beginnenden Attacke. Die verzögerte Behandlung resultiert oft in einer schwereren und länger anhaltenden Attacke als bei einer schnellstmöglichen Behandlung [44]. So führt nicht nur die HAE-Attacke selbst, sondern zusätzlich auch die Komplexität der zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten zu psychischen Belastungen bei den Patienten.

Krankheitsverlauf

Erste Symptome des HAE treten oft schon in der Kindheit auf. Eine deutsche Studie aus dem Jahr 2006 hat ergeben, dass bei über der Hälfte der 209 befragten Patienten die ersten Symptome der Erkrankung schon in den ersten 12 Lebensjahren auftraten [34]. Des Weiteren konnte die Studie zeigen, dass Patienten mit einem früheren Auftreten von Symptomen eine höhere Frequenz an HAE-Attacken erlebten als diejenigen, deren erste HAE-Symptome erst in späteren Lebensjahren auftraten [34]. Trotz frühem Auftreten erster Symptome werden diese

oft nicht dem HAE zugeordnet und die Diagnoseverzögerung des HAE kann bei mehr als 8 Jahren liegen [47]. Dies ist besonders kritisch, da so die schmerzhaften und das Leben der Patienten stark beeinträchtigenden Symptome nicht richtig behandelt werden und so die Attacken oft länger anhalten als jene, welche mittels einer Akuttherapie behandelt werden [44, 47]. Zudem kommt es durch eine überlappende Symptomatik sowie, im Fall von abdominalen Attacken, ein Erscheinungsbild, das anderen Notfällen wie einem akuten Abdomen oder einer Appendizitis entspricht, oft zu einer falschen Diagnose und einer Diagnoseverzögerung des HAE, die oft mehr als 8 Jahre beträgt [47]. Bei ca. 20 % der befragten HAE-Patienten in den USA und Europa wurden schon einmal aufgrund von Fehldiagnosen abdominaler Attacken unnötige Operationen durchgeführt [48].

Zwar kommt HAE gleichermaßen häufig bei Männern wie bei Frauen vor. Es zeigen sich jedoch Unterschiede in der Häufigkeit sowie bei der Symptomschwere [49]. Frauen haben häufiger und schwerere HAE-Attacken als Männer. Zudem verschlechtern sich die Attacken während der Pubertät, bei Einnahme von östrogenhaltigen Kontrazeptiva sowie während der Schwangerschaft [50]. Dies hängt mit einem erhöhten Level an Östrogen zusammen, welches die Synthese von Bradykinin und somit die Gefäßpermeabilität erhöht [51]. Aus diesem Grund nimmt die Symptomschwere bei Mädchen während der Pubertät häufig zu.

Diagnostik

Die Seltenheit des HAE und die überlappende Symptomatik mit anderen Erkrankungen oder Notfällen erschweren die korrekte und frühzeitige Diagnose; oftmals entstehen Diagnoseverzögerungen des HAE von mehr als 8 Jahre [47, 48]. Treten Schwellungen und abdominale Schmerzen bei Patienten wiederkehrend auf und liegt möglicherweise eine positive Familienanamnese vor, sollte auf HAE getestet werden [5, 47]. Eine HAE-Diagnose wird außerdem unterstützt durch das Auftreten von Symptomen schon in der Kindheit, das Fehlen von Quaddeln, Ödemen in den oberen Atemwegen sowie generell durch Attacken, die nicht auf eine Behandlung mit Antihistaminika oder Corticosteroiden ansprechen [5, 47].

Liegt ein Verdacht auf HAE vor, sollten Labortests durchgeführt werden, welche das C4-Level, das C1-INH-Aktivität sowie dessen Konzentration bestimmen. Beide Typen des HAE-C1INH weisen typischerweise eine verminderte C4-Konzentration sowie C1-INH-Funktion auf [5]. Unterschieden werden die beiden Typen anhand des C1-INH-Levels. Typ I weist ein vermindertes C1-INH-Level auf, wohingegen dieses bei Typ II normal oder sogar erhöht ist [5]. Eine Kombination der Tests erlaubt eine präzise Diagnose mit einer Spezifität von über 98 % [52]. Bei unklaren Testergebnissen kann ein Gentest durchgeführt werden, bei dem *SERPING1* sequenziert wird, um die Diagnose zu bestätigen [5, 21].

Therapieoptionen des HAE

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Therapieansätze, die beim HAE angewandt werden: Die LTP und die Akutbehandlung von Attacken. Alle Patienten sollen laut aktuellen Leitlinien zunächst eine Akutbehandlung von Attacken erhalten [5, 10]. Kommt es hier nicht zu einer ausreichenden Symptomkontrolle, oder treten Attacken in einer hohen Frequenz und Schwere auf, sollte eine LTP in Erwägung gezogen werden. Zwar kann die LTP die Frequenz von

HAE-Attacken bei manchen Patienten verringern und so das HAE in Maßen kontrollieren, jedoch konnten Studien zeigen, dass es auch unter LTP noch zu häufigen Attacken, auch im abdominalen sowie laryngealen Bereich, kommen kann [43]. Aus diesem Grund ist es unverzichtbar, dass auch Patienten auf LTP immer eine Akuttherapie bei sich tragen und patientenindividuelle Behandlungs- und Notfallpläne erstellt werden.

Langzeitprophylaxe

Für die LTP sind in Deutschland die PKa-Inhibitoren Lanadelumab (Takhzyro[®]) und Berotralstat (Orladeyo[®]) sowie der Faktor XIIa-Inhibitor Garadacimab (Andembry[®]), die C1-INH Cinryze[®] und Berinert[®] sowie das Antifibrinolytikum Tranexamsäure (Cyklokapron[®]) zugelassen [53-57].

Lanadelumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, welcher subkutan injiziert wird. Die Behandlung findet zweiwöchentlich statt und kann auf alle 4 Wochen reduziert werden, wenn sich eine gute Krankheitskontrolle zeigt [5, 53]. Im Gegensatz dazu wird Berotralstat täglich in Form einer oralen Gabe einer Hartkapsel verabreicht [54]. Sowohl Lanadelumab als auch Berotralstat inhibieren PKa und reduzieren somit die Freisetzung des vasodilatativen Bradykinin sowie die positive Rückkopplung auf Faktor XII.

Der monoklonale Antikörper Garadacimab wird subkutan verabreicht. Die initiale Dosis beträgt 400 mg (2 Fertigspritzen). Danach wird monatlich eine Fertigspritze mit 200 mg Garadacimab verabreicht. Durch die Inhibition des Faktor XII wird die Überproduktion von Bradykinin verhindert [58].

Durch Gabe von exogenem, aus humanem Plasma gewonnenen C1-INH wird der Defekt- oder Mangel an endogenem C1-INH ausgeglichen. Der exogene C1-INH hemmt das Kontaktsystem und somit auch die Überproduktion von Bradykinin [5]. Ein C1-INH wird entweder alle 3 bis 4 Tage intravenös (Cinryze[®]) oder subkutan (Berinert[®]) verabreicht [55, 56].

Tranexamsäure hemmt die Plasminogenaktivierung, was in einer verringerten Ausschüttung vasoaktiver Peptide wie Bradykinin resultiert.

Aufgrund der guten Wirksamkeit und Sicherheit empfiehlt die internationale WAO/EAACI-Leitlinie sowohl die aus Plasma gewonnenen C1-INH als auch die PKa-Inhibitoren als Erstlinien-LTP. Die Verwendung von Tranexamsäure wird nicht empfohlen [5].

Akuttherapie

Für die Akuttherapie von HAE-Attacken standen bislang verschiedene in Deutschland zugelassene Arzneimittel zur Verfügung.

Zum einen kann, wie bei der LTP, exogener C1-INH verabreicht werden. Hierbei handelt es sich entweder um aus humanem Plasma gewonnenen C1-INH (Berinert[®], Cinryze[®]) oder rekombinanten humanen C1-INH (Ruconest[®]). Wie auch bei der LTP führt die Gabe von exogenem C1-INH dazu, dass sowohl die Überproduktion von Bradykinin gestoppt wird als

auch die positive Rückkopplung auf Faktor XII am Anfang des Kontaktsystems gehemmt wird [5, 55, 59, 60].

Neben den C1-INH steht in Deutschland auch der B2-Rezeptor-Antagonist Icatibant (Firazyr® und Generika) für die Behandlung akuter HAE-Attacken zur Verfügung [61]. Icatibant ist ein selektiver Antagonist und verhindert das Binden von Bradykinin an die B2-Rezeptoren, wodurch es nicht mehr vermehrt zur Vasodilatation und Steigerung der Permeabilität und damit dem Austreten von Plasma kommen kann [5].

Alle bisher verfügbaren Arzneimittel werden intravenös oder subkutan entweder vom Patienten selbst oder einer geschulten Person bzw. von Fachpersonal injiziert.

Die Limitationen der bisher verfügbaren Therapien werden in Abschnitt 3.2.2 beschrieben.

Charakterisierung der Zielpopulation

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

Art und Größe der Zielpopulation werden in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das übergreifende Ziel der Behandlung des hereditäre Angioödems ist es, die vollständige Krankheitskontrolle zu erreichen und somit das alltägliche Leben der Patienten wieder zu normalisieren [5, 43]. HAE-Leitlinien merken an, dass das Ziel, frei von Attacken zu sein, möglicherweise durch ein patientenindividuelles Krankheits-Management und den Einsatz von Langzeitprophylaxen erreicht werden könnte [5]. Mit den derzeit zur Verfügung stehenden Medikamenten für die Langzeitprophylaxe kann eine vollständige Freiheit von Attacken jedoch noch nicht bei allen Patienten erreicht werden und HAE-Patienten bleiben von Akutbehandlungen abhängig [43].

Limitationen von Langzeitprophylaxen

In Deutschland stehen neben den PKa-Inhibitoren Lanadelumab und Berotralstat sowie dem Faktor XIIa-Inhibitor Garadacimab noch die aus humanem Plasma gewonnenen C1-INH Cinryze® und Berinert® sowie das Antifibrinolytikum Tranexamsäure zur Verfügung. Sie sind für die Langzeitprophylaxe bei wiederkehrenden HAE-Attacken empfohlen und werden in der Regel bei Patienten mit einer hohen Frequenz oder Schwere von Attacken eingesetzt. Sowohl

die PKa-Inhibitoren als auch die C1-INH werden von der WAO/EACCI-Leitlinie als Erstlinientherapie empfohlen. Die LTP mit Antifibrinolytika wird nicht empfohlen [5].

Prinzipiell ist das Ziel des Einsatzes von LTP, dass die Patienten frei von Attacken sind. Zwar kann der Einsatz von LTP die Frequenz von HAE-Attacken verringern, jedoch wurde das Erreichen einer Attackenfreiheit nur bei weniger als 45 % der Patienten unter allen LTP-Behandlungsoptionen beobachtet und nur bei 37 – 77 % der Patienten mit einer Lanadelumab-Behandlung. Dies zeigten die Ergebnisse einer 16-wöchigen Studie in Europa [43]. Daten aus länger andauernden Studien suggerieren jedoch, dass auch die Anzahl an Patienten mit langfristiger Attackenfreiheit bei Verwendung von Lanadelumab geringer ist. So ergeben sich in einer Studie aus Kanada nur eine Attackenfreiheit von 25 % unter Lanadelumab-LTP [62].

Eine Verringerung der Schwere von HAE-Attacken bei Verwendung von LTP wurde berichtet, ließ sich jedoch nicht in klinischen Phase 3 Studien bestätigen [43]. Darüber hinaus gibt es keine Unterschiede in der Dauer der Attacke zwischen Verwendung von LTP und reiner Akuttherapie [43]. Insbesondere das auch unter Verwendung von LTP beobachtete Auftreten von laryngealen Attacken (welche 2 – 7 % aller Attacken ausmachen) macht deutlich, dass die LTP nicht vor schweren Attacken schützt. Zudem finden weiterhin Attacken in allen Körperregionen weiter statt. Aus diesem Grund müssen auch Patienten, die eine LTP erhalten, weiterhin eine Akuttherapie mit sich führen. Eine Studie hat gezeigt, dass bis zu über 80 % der Patienten mit LTP noch eine Akuttherapie bei Auftreten von HAE-Attacken anwenden [43]. Von diesen Patienten benötigten 49 – 83 % mehr als eine Dosis ihrer Akutmedikation. Beobachtende Studien suggerieren sogar, dass im realen Alltag mehr als 90 % der durchbrechenden Attacken von Patienten, welche eine LTP verwenden, zur Behandlung mehr als zwei Dosen Akutmedikation benötigen [43].

Limitationen von Akuttherapien

Neben den C1-INH (Cinryze[®], Berinert[®], Ruconest[®]) ist auch der B2-Rezeptor-Antagonist Icatibant (Firazyr[®]) zur Akutbehandlung von HAE-Attacken in Deutschland zugelassen. Alle verfügbaren Therapien werden durch subkutane oder intravenöse Injektion verabreicht [55, 59-61].

Icatibant

Der B2-Rezeptor-Antagonist Icatibant (z. B. Firazyr[®]) ist in Deutschland für die Behandlung akuter HAE-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren mit einem C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)-Mangel zugelassen [61]. Dieser wird subkutan injiziert, was nach einem Training durch geschultes Fachpersonal auch vom Patienten selbst oder einem Angehörigen bzw. einer pflegenden Person durchgeführt werden kann.

Die Behandlung mit Icatibant ist geprägt von Reaktionen an der Injektionsstelle wie Schmerzen, Brennen und Irritationen, welche von 97% der Patienten in einer Open-Label-Studie mit Icatibant berichtet wurden [63]. Dies wird besonders durch die Bindung an den Rezeptor MRGPRX2 bedingt, was zur Degranulation von Mastzellen führt und sich als pseudo-allergische Reaktion bemerkbar macht [64, 65]. Als weitere, typische Nebenwirkungen können

Diarrhö, Übelkeit, Verdauungsstörungen und Kopfschmerzen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Icatibant auftreten [66]. Eine Kosten-Nutzen-Studie stellte eine geringe Effektivität von Icatibant fest, da bis zu 44 % der Patienten eine zweite Dosis benötigten [66-68]. So erhöht sich der Leidensdruck zum einen, da viele Patienten Angst vor den Nebenwirkungen einer Injektion haben, einen ruhigen Ort für die Selbstapplizierung benötigen und damit die Behandlung der Attacke verzögert und damit auch die Schwere der Attacke erhöht wird. Zum anderen ist bei der Verwendung von Icatibant eine effektive, schnellstmögliche Behandlung erschwert, da in vielen Fällen zwei Injektionen notwendig sind, wobei die zweite Injektion erst nach einiger Zeit des Wartens auf eine Besserung der Attacke verabreicht wird. So wird der Zyklus der Überwindung zur Injektion und das Abwägen, ob eine Injektion notwendig ist, von Neuem begonnen und die Verbesserung der Symptome und das Auflösen der Attacke weiter hinausgezögert [44].

Berinert®

Berinert® ist ein aus humanem Plasma gewonnener C1-INH und wird intravenös entweder durch medizinische Fachpersonal oder, nach einem speziellen Training, durch den Patienten selbst oder einen Angehörigen bzw. Pflegeperson injiziert [59]. Da die Vorbereitung der Injektionslösung aus vielen Schritten besteht und somit sehr komplex ist, benötigt der Patient zur Vorbereitung einen geeigneten, ruhigen Ort und Zeit, bis die Therapie verabreicht werden kann. Dies kann, besonders auch bei akuten Schwellungen an den Händen, erschwert sein, so dass nicht jeder Patient dazu in der Lage ist und generell eine schnellstmögliche Behandlung behindert wird.

Bei Verwendung von aus Plasma gewonnenem C1-INH wurde bei einigen Patienten, welche schon langfristig mit C1-INH behandelt wurden, ein unerwartetes Ansteigen der Krankheitsaktivität beobachtet [69, 70]. Darüber hinaus kann es bei Patienten mit erhöhtem Risiko vermehrt zu thromboembolische Ereignisse kommen, weshalb diese Patienten bei Gabe von aus humanem Plasma gewonnenen C1-INH ärztlich überwacht werden sollten [55, 59, 71].

Da Berinert® aus humanem Plasma gewonnen wird, besteht immer das Risiko zur möglichen Übertragung von infektiösen Erregern. Außerdem kann es zu Lieferengpässen kommen, da die Herstellung auf Plasmaspenden angewiesen ist.

Cinryze®

Wie Berinert® ist Cinryze® ein aus humanem Plasma gewonnener C1-INH, welcher intravenös entweder durch medizinische Fachpersonal oder, nach einem Training, durch den Patienten selbst oder einen Angehörigen bzw. Pflegeperson injiziert wird [55]. Auch hier besteht die Vorbereitung der Lösung aus vielen Schritten, weshalb der Patient zur Vorbereitung einen geeigneten, ruhigen Ort und Zeit benötigt, bis die Therapie verabreicht werden kann; auch hier wird eine schnellstmögliche Behandlung behindert. Da auch Cinryze® aus humanem Plasma gewonnen wird, besteht das Risiko der möglichen Übertragung von infektiösen Erregern sowie von Lieferengpässen, wenn ein Mangel an Plasmaspenden vorliegt.

Die häufigsten Nebenwirkungen, welche nach einer Behandlung mit Cinryze® beobachtet wurden, sind Kopfschmerzen und Übelkeit sowie Reaktionen an der Einstichstelle [72].

Darüber hinaus kann es bei Patienten mit erhöhtem Risiko vermehrt zu thromboembolische Ereignisse kommen, weshalb diese Patienten bei Gabe von aus humanem Plasma gewonnenen C1-INH ärztlich überwacht werden sollten [55, 59, 71].

Ruconest® (Contestat Alfa)

Ruconest® ist ein rekombinanter C1-INH, welcher intravenös entweder durch medizinisches Fachpersonal oder, nach einem Training, durch den Patienten selbst oder einen Angehörigen bzw. Pflegeperson injiziert wird [60].

Die häufigste Nebenwirkung von Ruconest® ist Übelkeit. Gelegentlich treten Kopfschmerzen und Schwindel sowie Übelkeit und Diarrhö auf [60]. Da Ruconest® aus Milch von transgenen Kaninchen gewonnen wird, ist die Anwendung bei einer bekannten oder vermuteten Allergie gegen Kaninchen kontraindiziert, da es zu allergischen Reaktionen kommen kann [60].

Die Behandlungslast parenteraler Therapien für die Patienten

Die gegenwärtigen Akuttherapien für das HAE müssen alle parenteral, entweder subkutan oder intravenös, verabreicht werden [55, 59-61]. Zwar hat die Möglichkeit eines Trainings zur Selbstmedikation den Zugang zu der Behandlung von HAE-Attacken verbessert, Probleme, welche durch die Selbstinjektion hervorgerufen werden, bleiben jedoch bestehen. So können die Injektionen schmerzhaft sein und zu Reaktionen an der Injektionsstelle führen. Diese wurden in besonderem Ausmaß bei der Behandlung mit Icatibant beobachtet und betrifft in Jugendliche in besonderem Maße [63, 66]. Intravenös zu verabreichende Arzneimittel wie die C1-INH weisen aufgrund ihrer Applikationsart ein erhöhtes Potenzial für Komplikationen auf. Das Verabreichen kann nicht nur scheitern, es können auch Arterien und Nerven geschädigt werden, Hämatome und Blutungen sowie lokale Infektionen und Abszesse auftreten. Auch Hautnekrosen, Thrombosen und systemische Komplikationen wie Übelkeit, Erbrechen und vasovagale Synkopen sind möglich [73-75].

Die meisten Patienten haben Angst davor, eine HAE-Attacke behandeln zu müssen [44, 45]. Eine Studie aus den USA berichtet, dass 49 % der beobachteten Patienten unter extremer Angst leiden und die Patienten aus diesem Grund die Behandlung einer Attacke hinauszögern bzw. nur Attacken behandeln, die sie als ausreichend schwer empfinden [45]. Dies wird auch von Angehörigen bzw. Pflegepersonen bestätigt [76]. Hinzu kommt, dass viele Patienten aufgrund der Unhandlichkeit der Medikamente ihre Akuttherapie nicht immer bei sich tragen, wenn sie das Haus verlassen, obwohl dies von den Leitlinien empfohlen wird [5, 44]. Darüber hinaus behandeln viele Patienten ihre Attacken bevorzugt zu Hause, da sie dort Ruhe, Zeit und Privatsphäre haben, um die Injektion vorzubereiten und zu verabreichen [44]. Dadurch werden jedoch viele Attacken nicht leitlinienkonform, also schnellstmöglich, oder sogar gar nicht behandelt und die Dauer und Schwere der Attacke können steigen [44].

Sebetralstat ist das erste oral verabreichte Arzneimittel zur Akutbehandlung von HAE-Attacken

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 [5]. Die bisher verfügbaren LTP können zwar die Frequenz der Attacken reduzieren, Patienten erleiden dennoch auch unter LTP akute Attacken, die auch starke abdominale Attacken sowie lebensbedrohliche laryngeale Attacken einschließen [43]. 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 [5, 10]. 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 Akutbehandlung immer bei sich tragen, so dass sie jede Attacke sofort behandeln können [5, 10]. Da alle derzeit verfügbaren Akutbehandlungen 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 [44, 45]. Dabei wurde bereits gezeigt, dass eine frühe Behandlung einer HAE-Attacke zu einer Reduzierung der Dauer und Schwere der Attacke führt [7, 77]. 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 [77]. Die Behandlung wird dadurch deutlich stressfreier, was in einer Reduktion bzw. Eliminierung der Angst vor der Verabreichung und damit auch der Hemmschwelle zur der Akutmedikation, Behandlung der Attacken und Normalisierung des Lebens für Patienten führen kann [78]. 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 [79]. Studien haben gezeigt, dass Patienten eine orale Behandlung deutlich bevorzugen würden, da diese leichter zugänglich und mit ihrem alltäglichen Leben besser vereinbar ist [78, 80, 81]. 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 gewährleistet werden. Daher gibt es einen bislang ungedeckten medizinischen Bedarf für eine gut wirksame orale Akutbehandlung [80].

Sebetralstat ist die erste verfügbare oral verabreichte Akuttherapie für HAE-Attacken. Dieser potente selektive PKa-Inhibitor wird sehr schnell resorbiert und führt innerhalb von 15 min zu einer fast vollständigen Inhibition von PKa [15]. 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 [82]. 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 [83]. Sebetralstat konnte in klinischen Studien auch einen klaren Vorteil sowohl beim Beginn der Symptomverbesserung als auch bei Reduktion des Schweregrads und der Dauer zur vollständigen Auflösung der Attacke gegenüber Placebo zeigen [84]. So begann die Symptom-verbesserung bei Einnahme von 300 mg Sebetralstat im Median nach 1,61 Stunden, wohingegen diese bei Einnahme von Placebo erst nach 6,72 Stunden auftrat. Auch kam es bei 42 % der Patienten nach Einnahme von Sebetralstat innerhalb von 24 Stunden zu einer vollständigen Auflösung der Attacke. Dies konnte nach Einnahme von Placebo nur bei 27 % der Patienten beobachtet werden [84]. Darüber hinaus wurde aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs ein Härtefallprogramm für Sebetralstat in Deutschland zugelassen.

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Da HAE eine seltene genetische Erkrankung ist, ist die Datenlage zu dessen Prävalenz und Inzidenz insgesamt sehr limitiert. Es liegen keine bundesweiten epidemiologischen Kennzahlen vor. Die aktuelle deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2018 spricht von einer Prävalenz von 1:50.000 [10]. Im Rahmen der Dossiererstellung wurde daher eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt sowie die Herleitungen der Prävalenz und Inzidenz in den Nutzenbewertungsverfahren zu Lanadelumab und Berotralstat in der Indikation der Routineprophylaxe des HAE herangezogen, welche seitens des G-BA zur Herleitung der Zielpopulation der entsprechenden Verfahren berücksichtigt wurden [85, 86].

Prävalenz des HAE in Deutschland

Mit Hilfe der Literaturrecherche konnte keine Studie zur Prävalenz des HAE in Deutschland identifiziert werden. Analog zu den Nutzenbewertungsverfahren von Lanadelumab und Berotralstat wurde der systematische Review von *Aygören-Pürsün et al.* aus dem Jahr 2018 identifiziert [87]. Dieser enthält Angaben aus populationsbasierten Studien zu den Prävalenzen von HAE aus verschiedenen europäischen Ländern (Spanien, Norwegen, Dänemark, Schweden, Italien, Griechenland). Die niedrigste angegebene Prävalenz lag in Griechenland

mit 1,07/100.000 Einwohnern vor, die höchste Prävalenz wurde für Schweden mit 1,56/100.000 Einwohnern berichtet. Insgesamt wird eine durchschnittliche Prävalenz von **1,50/100.000 Einwohnern** angegeben. Mittels der Literaturrecherche wurde außerdem eine Studie aus dem Jahr 2023 zur Erfassung von demographischen Daten von HAE-Patienten in Großbritannien identifiziert, in welcher eine Prävalenz von 1,69/100.000 Einwohnern ermittelt wurde [88].

Experten schätzen, dass ca. 1.350 bis 1.700 Menschen mit HAE in Deutschland leben [89, 90]. Um dies genauer zu erörtern, wurde eine repräsentative Stichprobe (80 %) der zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) abgerechneten Verordnungen zur Behandlung von akuten HAE-Attacken, die im Jahr 2023 verordnet wurden, betrachtet. Es wurden die Verordnungen von Berinert[®], Ruconest[®], Cinryze[®] und Icatibant (Firazyr[®] sowie Generika) berücksichtigt. Hochgerechnet ergaben sich daraus 1.280 in der GKV-versicherte HAE-Patienten, die im genannten Zeitraum Therapien für die Behandlung akuter HAE-Attacken erhalten haben [91]. Im Jahr 2023 waren 74.257.000 der 84.669.326 in Deutschland lebenden Personen über die GKV versichert [92, 93]. Dies entspricht einem Anteil von **87,7 %**. Daraus ergaben sich hochgerechnet von den 1.280 GKV-versicherten HAE-Patienten eine Gesamtzahl von 1.460 HAE-Patienten in Deutschland. Dies entspricht einer Prävalenz von **1,72/100.000 Einwohner** (siehe Tabelle 3-1). Dieser Wert liegt etwas über der in der Literatur für andere europäischen Länder angegebenen Spanne und ist daher plausibel. Da Berinert[®], Cinryze[®] und Firazyr[®] auch für die Behandlung von Kindern zugelassen sind, wird davon ausgegangen, dass anhand der Verordnungsdaten alle Altersklassen abgebildet werden. Eine alleinige Betrachtung von Verordnungsdaten ist jedoch trotzdem mit Unsicherheiten behaftet, da z. B. nicht mit Sicherheit festgestellt werden kann, ob die Verordnungsdaten die Verordnung von Cinryze[®] als Prophylaxe oder Akuttherapie trennen. Darüber hinaus kann es Patienten geben, die innerhalb eines Jahres mit unterschiedlichen Akuttherapien behandelt wurden. Diese Patienten gehen somit doppelt in die Anzahl an behandelten Gesamtpatienten ein, was zu einer Überschätzung der tatsächlichen Patientenzahl führt. Da jedoch keine genaueren epidemiologischen Kennzahlen des HAE für Deutschland vorliegen, wird für die Prävalenz des HAE in Deutschland eine Spanne von **1,50 bis 1,72/100.000 Einwohner**, hergeleitet aus den Ergebnissen der Literaturrecherche sowie den Verordnungsdaten, angenommen, um mit der Spanne die tatsächliche Patientenzahl möglichst genau abzudecken.

Tabelle 3-1: Herleitung der Prävalenz des HAE in Deutschland

	Untere Spanne ^a	Obere Spanne ^b
Prävalenz [1/100.000 Einwohner]	1,50	1,72
HAE-Patienten (Gesamtpopulation) ^c	1.270	1.460
HAE-Patienten (GKV-Versicherte) ^d	1.114	1.280
<p>a: Die Berechnung der unteren Grenze der Spanne beruht auf der Prävalenz aus dem Systematischen Review von <i>Aygören-Pürsün et al.</i> [87]</p> <p>b: Die Berechnung der oberen Grenze der Spanne beruht auf Verwaltungsdaten von Akuttherapien (Berinert[®], Ruconest[®], Cinryze[®] und Icatibant (Firazyr[®] sowie Generika)) bei GKV-Versicherten im Jahr 2023. Diese beruhen auf einer repräsentativen Stichprobe (80 %) der GKV-Versicherten und wurde auf die gesamte GKV-Population extrapoliert [91].</p> <p>c: Basierend auf der Fortschreibung des Bevölkerungsstands (2023) [93]</p> <p>d: Basierend auf den Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung (2023) [92]</p> <p>Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel durchgeführt [94]</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: Hereditäres Angioödem</p>		

Da es keine gesicherten Daten z. B. durch Patientenregister zu der Prävalenz des HAE in Deutschland gibt und die Erkrankungen erst in den vergangenen Jahren sowohl unter Patienten als auch Ärzten bekannter geworden ist, ist es möglich, dass die in Tabelle 3-1 aufgeführten Angaben über- oder auch unterschätzt sind. Da HAE eine genetische Erkrankung ist und nur selten spontan auftritt, ist davon auszugehen, dass es keine Unterschiede in der Prävalenz zwischen den Altersgruppen gibt. Auch tritt sie bei Frauen und Männern gleichermaßen häufig auf. Darüber hinaus sind keine Unterschiede in Bezug auf die ethnische Abstammung bekannt [5, 10].

Inzidenz des HAE in Deutschland

Anhand der Literaturrecherche konnten keine Angaben zur Inzidenz des HAE in Deutschland oder anderen europäischen Ländern identifiziert werden. Die Herleitung erfolgt demnach analog zu den Nutzenbewertungsverfahren von Lanadelumab [86] und Berotralstat [85] anhand der Prävalenz (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-2: Herleitung der Inzidenz des HAE in Deutschland

	Untere Spanne	Obere Spanne
Prävalenz ^{a b} (Anzahl HAE-Patienten)	1.270	1.460
Lebendgeburten von HAE-Patienten ^c	10	12
Kinder mit vererbter HAE (75 %)	5	6
Kinder mit <i>de novo</i> Mutation (25 %)	2	2
Inzidenz (HAE-Patienten, Lebendgeburten)	7	8
Inzidenz (HAE-Patienten in der GKV, Lebendgeburten)	6	7
Inzidenz in Deutschland [1/100.000 Einwohner]	0,008	0,009
<p>a: Die Berechnung der unteren Grenze der Spanne beruht auf der Prävalenz aus dem Systematischen Review von <i>Aygören-Pürsün et al.</i> [87]</p> <p>b: Die Berechnung der oberen Grenze der Spanne beruht auf Verwaltungsdaten von Akuttherapien (Berinert[®], Ruconest[®], Cinryze[®] und Icatibant (Firazyr[®] sowie Generika)) bei GKV-Versicherten Jahr 2023. Diese beruhen auf einer repräsentativen Stichprobe (80 %) der GKV-Versicherten und wurde auf die gesamte GKV-Population extrapoliert [91].</p> <p>c: Basierend auf Daten des Statistischen Bundesamts Destatis [95] Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel durchgeführt [94] GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: Hereditäres Angioödem</p>		

Da sich die Berechnung der Prävalenz und der Anzahl an HAE-Patienten auf Zahlen aus dem Jahr 2023 beziehen, wurden auch für die Berechnung der Inzidenz Daten aus dem Jahr 2023 verwendet. Gemäß des Statistischen Bundesamts wurden 692.989 Kinder im Jahr 2023 lebend geboren [95]. Bei einer Bevölkerungszahl von 84.669.326 Menschen entspricht dies einer Rate von Lebendgeburten von **0,82 %**. Dies ergibt **10 bis 12 Lebendgeburten** bei einer Anzahl von 1.270 bis 1.460 HAE-Patienten. Da HAE autosomal dominant vererbt wird, wird die Erkrankung an 50 % der Nachkommen weitervererbt. Demnach erben **5 bis 6 Kinder** der 10 bis 12 jährlich geborenen Kinder mit mindestens einem Elternteil mit HAE die ursächliche Mutation in *SERPING1*. Zusätzlich tritt HAE bei 25 % der Patienten nicht vererbt, sondern spontan auf. Dies entspricht, bezogen auf die Geburtenrate, gerundet **2 Lebendgeburten** mehr, sowohl bei der unteren als auch bei der oberen Spanne. Dies ergibt eine Geburtsinzidenz von **7 bis 8 Kindern** mit HAE, was eine Gesamtinzidenz von **0,008 bis 0,009/100.000 Einwohner** in Deutschland ergibt (Tabelle 3-2).

Unsicherheiten bei der Berechnung der Inzidenz bestehen zum einen darin, dass sie aus der Prävalenz berechnet wurden und keine gesicherten epidemiologischen Daten zur Inzidenz vorliegen. Darüber hinaus geben viele HAE-Patienten an, dass die Angst, die Erkrankung an ihre Kinder weiterzugeben, in die Familienplanung mit einfließt. Aus diesem Grund liegt die Geburtenrate bei HAE-Patienten möglicherweise unter dem hier angenommenen Bundesdurchschnitt. Auch liegen keine systematischen Studien vor, die das Auftreten von spontanen

Mutationen untersuchen. Daher können die Angaben zur Inzidenz sowohl über- als auch unterschätzt sein.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Sebetralstat (Ekterly®)	1.126 – 1.291	987 – 1.132

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Herleitung der Zielpopulation

Sebetralstat ist für die Akutbehandlung von Attacken des HAE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen [96]. Die Zielpopulation schließt demnach alle Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit HAE in Deutschland ein. Die Herleitung der Zielpopulation wurde an die Nutzenbewertungsverfahren von Lanadelumab [86 (Modul 3; S. 28-38)] und Berotralstat [85 (Modul 3; S. 23-30)] angelehnt. Im Gegensatz zu diesen

Verfahren werden in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch für die Herleitung der Zielpopulation alle Patienten mit HAE-Attacken berücksichtigt, unabhängig von der Notwendigkeit einer Prophylaxe. Zudem werden aktuellere Verordnungsdaten aus dem Jahr 2023 berücksichtigt [91].

1. Schritt: Bestimmung der Prävalenz des HAE in Deutschland

Da keine epidemiologischen Kennzahlen für die Prävalenz des HAE in Deutschland vorliegen, wurde zuerst anhand eines durch eine Literaturrecherche identifizierten systematischen Review von *Aygören-Pürsün et al.* aus dem Jahr 2018 sowie von Versorgungsdaten aus Deutschland aus dem Jahr 2023 eine Prävalenzspanne gebildet, um bestehende Unsicherheiten gering zu halten. Da der Review zwar Prävalenzangaben zu verschiedenen europäischen Ländern, jedoch nicht für Deutschland selbst macht, wurde die angegebene durchschnittliche Prävalenz von **1,50/100.000 Einwohnern** als untere Grenze der Spanne gewählt [87 (S. 7)]. Die obere Grenze der Spanne wurde wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben anhand von Versorgungsdaten aus dem Jahr 2023 hergeleitet. Aus den Versorgungsdaten ließ sich entnehmen, dass 1.285 GKV-versicherte Patienten im Jahr 2023 Therapien für die Behandlung akuter HAE-Attacken erhalten haben [91 (Blatt 1)]. 74.257.000 der 84.669.326 in Deutschland lebenden Personen waren im Jahr 2023 über die GKV versichert [92, 93]. Dies entspricht einem Anteil von 87,7 %. Daraus ergaben sich hochgerechnet von den 1.280 GKV-versicherten HAE-Patienten eine Gesamtzahl von 1.460 HAE-Patienten in Deutschland. Dies entspricht einer Prävalenz von **1,72/100.000 Einwohner**.

Es wurde eine Prävalenzspanne von **1,50 bis 1,72/100.000 Einwohner** angenommen.

2. Schritt: Herleitung der Anzahl an HAE-Patienten ab 12 Jahren in Deutschland

Da die verwendeten Versorgungsdaten aus dem Jahr 2023 stammen, wurde die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation anhand von Bevölkerungsdaten aus demselben Jahr durchgeführt. Aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes zum 31.12.2023 ergibt sich eine Bevölkerungszahl von 75.060.131 Personen ab 12 Jahren [93]. Unter Annahme der im ersten Schritt hergeleiteten Prävalenzspanne von 1,50 bis 1,72/100.000 Einwohnern ergibt sich eine Spanne von **1.126 bis 1.291** HAE-Patienten ab 12 Jahren in Deutschland.

3. Schritt: Bestimmung der Anzahl der GKV-versicherten HAE-Patienten

Bei einem Anteil von 87,7 % in der GKV-versicherten Personen sind **987 bis 1.132** der HAE-Patienten in der GKV versichert (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Herleitung der Zielpopulation

Population	Anzahl der Patienten
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in Deutschland ^a	75.060.131
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HAE in Deutschland (Prävalenz: 1,50 – 1,73/100.000 Einwohner) ^b	1.126 – 1.291
GKV-Patienten in der Zielpopulation ^c	987 – 1.132
<p>a: Basierend auf der Fortschreibung des Bevölkerungsstands (2023) [93]</p> <p>b: Die Berechnung der unteren Grenze der Spanne beruht auf der Prävalenz aus dem Systematischen Review von <i>Aygören-Pürsün et al.</i> [87]. Die Berechnung der oberen Grenze der Spanne beruht auf Verordnungsdaten von Akuttherapien (Berinert[®], Ruconest[®], Cinryze[®] und Icatibant (Firazyr[®] sowie Generika)) bei GKV-Versicherten im Jahr 2023. Diese beruhen auf einer repräsentativen Stichprobe (80 %) der GKV-Versicherten und wurde auf die gesamte GKV-Population extrapoliert [91].</p> <p>c: Basierend auf den Kennzahl der GKV-Statistik des BMG [92]</p> <p>Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel durchgeführt [94]</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: Hereditäres Angioödem</p>	

Da es keine gesicherten Daten z. B. durch Patientenregister zu der Prävalenz des HAE in Deutschland gibt und die Erkrankungen erst in den vergangenen Jahren sowohl unter Patienten als auch Ärzten bekannter geworden ist, ist es möglich, dass die aufgeführten Angaben zur Prävalenz des HAE über- oder unterschätzt sind. Des Weiteren sind Verordnungsdaten grundsätzlich mit Unsicherheiten behaftet und im Fall von HAE kann nicht sicher bestimmt werden, ob die Verordnung von Cinryze[®] als Prophylaxe oder Akuttherapie separiert in die Verordnungsdaten aufgenommen wurde. Darüber hinaus erhalten manche Patienten innerhalb eines Jahres unterschiedliche Akuttherapien, die in den Versorgungsdaten doppelt erfasst werden, wodurch diese möglicherweise überschätzt sind.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Im Rahmen der Literaturrecherche konnte keine Studie, welche die zeitliche Entwicklung der Prävalenz und/oder Inzidenz des HAE untersucht hat, identifiziert werden. Da es sich bei HAE um eine genetische Erkrankung handelt, welche nur selten spontan auftritt, wird in den nächsten Jahren keine signifikante Veränderung der Prävalenz und Inzidenz erwartet. Aus diesem Grund wird von einer gleichbleibenden Prävalenz und Inzidenz in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre ausgegangen. Es ist mit keiner wesentlichen Änderung der Anzahl von HAE-Patienten zu rechnen (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Entwicklung der Anzahl an HAE-Patienten von 2026 bis 2030

Jahr	Gesamtbevölkerung ab 12 Jahren	Patientenzahl Gesamtbevölkerung	Patientenzahl GKV ^a	Prävalenz [/100.000 Einwohner]
2026	75.077.700	1.126 bis 1.291	988 bis 1.133	1,50 bis 1,72
2027	75.184.800	1.128 bis 1.293	989 bis 1.134	1,50 bis 1,72
2028	75.302.500	1.130 bis 1.295	991 bis 1.136	1,50 bis 1,72
2029	75.402.100	1.131 bis 1.297	992 bis 1.137	1,50 bis 1,72
2030	75.481.700	1.132 bis 1.298	993 bis 1.139	1,50 bis 1,72

a: Basierend auf einem Anteil von 87,7 % an GKV-Versicherten im Jahr 2023
Basierend auf der Vorausberechnung des Bevölkerungsstands (2024) [97]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sebetralstat (Ekterly [®])	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit Hereditärem Angioödem (HAE)	Beträchtlich	987 – 1.132

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: Hereditäres Angioödem

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientenpopulation, für die auf Basis der in Modul 4A dargestellten Evidenz ein therapeutisch beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht in vollem Umfang der in Abschnitt 3.2.4 abgeleiteten Zielpopulation. Die Herleitung dieser Zielpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise

Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Beschreibung des Krankheitsbildes wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Informationen zu den Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz von HAE in Deutschland wurde am 18.08.2025 eine orientierende Literaturrecherche in Medline (PubMed) durchgeführt. Epidemiologische Kennzahlen für HAE in Deutschland zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz konnten nicht identifiziert werden. Folgende Suchterme wurden für die orientierende Literaturrecherche in Medline (PubMed) verwendet: „hereditary angioedema epidemiology“, „hereditary angioedema prevalence“, „hereditary angioedema incidence“, „hereditary angioedema germany“.

Zur Berechnung des Anteils an GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Daten des BAS zur Gesamtbevölkerung sowie Informationen des BMG zum Versichertenstatus in der GKV herangezogen [92, 93].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu

einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M (2017): Disease Severity, Activity, Impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. *Front Med (Lausanne)*; 4:212.
2. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S (2016): Novelities in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*; 26(4):212-21.
3. Ali MA, Borum ML (2014): Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know. *Clin Exp Gastroenterol*; 7:435-45.
4. Bernstein JA, Moellman J (2012): Emerging concepts in the diagnosis and treatment of patients with undifferentiated angioedema. *Int J Emerg Med*; 5(1):39.
5. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansoategui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. (2022): The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*; 77(7):1961-90.
6. 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.
7. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Fabien V, Kanny G, et al. (2013): Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One*; 8(2):e53773.
8. 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.
9. Rosi-Schumacher M, Shah SJ, Craig T, Goyal N (2021): Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*; 6(3):394-403.
10. 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.
11. 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.
12. Reshef A, Buttgereit 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.
13. Schmaier AH, Emsley J, Feener EP, Gailani D, Govers-Riemslog JWP, Kaplan AP, et al. (2019): Nomenclature of factor XI and the contact system. *J Thromb Haemost*; 17(12):2216-9.
14. 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.
15. Feener EP, Davie RL, Murugesan N, Pethen SJ, Hampton SL, Smith MD, et al. (2024): Sebetralstat: A Rapidly Acting Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for the On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema. *Drugs and Drug Candidates*; 3(2):328-41.

16. 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.
17. 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.
18. Gill P, Betschel SD (2017): The Clinical Evaluation of Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*; 37(3):449-66.
19. Jean-Baptiste M, Itzler R, Prusty S, Supina D, Martin ML (2022): The symptom experience of hereditary angioedema (HAE) patients beyond HAE attacks: literature review and clinician interviews. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 17(1):232.
20. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, Norwood H, Malone K, Vemulapalli H, et al. (2023): Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Adv Ther*; 40(3):814-27.
21. Heno MP, Kraschnewski JL, Kelbel T, Craig TJ (2016): Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Ther Clin Risk Manag*; 12:701-11.
22. Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Czaller I, Nébenführer Z, Temesszentandrás G, et al. (2014): The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*; 9:44.
23. Di Agosta E, Salvati L, Corazza M, Baiardini I, Ambrogio F, Angileri L, et al. (2021): Quality of life in patients with allergic and immunologic skin diseases: in the eye of the beholder. *Clin Mol Allergy*; 19(1):26.
24. Food and Drug Administration (FDA) (2018): The Voice of the Patient - A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's Patient-Focused Drug Development Initiative - Hereditary Angioedema. [Zugriff: 27.11.2024]. URL: <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/The-Voice-of-the-Patient---Hereditary-Angioedema.pdf>.
25. 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)
26. 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.
27. Hews-Girard J, Goodyear MD (2021): Psychosocial burden of type 1 and 2 hereditary angioedema: a single-center Canadian cohort study. *Allergy Asthma Clin Immunol*; 17(1):61.
28. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al. (2014): Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis*; 9:99.
29. Mak HWF, Wong JCY, Chiang V, Lam DLY, Li PH (2025): From Anxiety to Work Productivity and Activity Impairment: The Mediating Role of Fatigue in Hereditary Angioedema. *Clinical & Experimental Allergy*; 55(505-7)
30. 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.

31. Rubinstein E, Stolz LE, Sheffer AL, Stevens C, Bousvaros A (2014): Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *BMC Gastroenterol*; 14:71.
32. Duffey H, Firszt R (2015): Management of acute attacks of hereditary angioedema: role of ecallantide. *J Blood Med*; 6:115-23.
33. Zuraw BL (2008): Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*; 359(10):1027-36.
34. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J (2006): Hereditary Angioedema: New Findings Concerning Symptoms, Affected Organs, and Course. *The American Journal of Medicine*; 119(3):267-74.
35. 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.
36. 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.
37. Lumry WR, Craig T, Zuraw B, Longhurst H, Baker J, Li HH, et al. (2018): Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*; 6(5):1733-41.e3.
38. Banerji A, Davis KH, Brown TM, Hollis K, Hunter SM, Long J, et al. (2020): Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*; 124(6):600-7.
39. Savarese L, Mormile I, Bova M, Petraroli A, Maiello A, Spadaro G, et al. (2021): Psychology and hereditary angioedema: A systematic review. *Allergy Asthma Proc*; 42(1):e1-e7.
40. Christiansen S, O'Connor M, Craig T, Radojicic C, Wedner HJ, Danese S, et al. (2025): On-demand treatment of hereditary angioedema attacks: Patient-reported utilization, barriers, and outcomes. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*; 134:570-9.e4.
41. Lumry WR, Weller K, Magerl M, Banerji A, Longhurst HJ, Riedl MA, et al. (2021): Impact of lanadelumab on health-related quality of life in patients with hereditary angioedema in the HELP study. *Allergy*; 76(4):1188-98.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. Burnette A, Anderson J, Longhurst H, van Kooten S, Heckmann M, Danese S, et al. (2023): Anxiety Associated With Parenteral On-demand Treatment For Hereditary Angioedema (HAE). [Zugriff: URL: https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/04/AAAAI_2023_AnxietyHAE_FINAL.pdf].
46. Manning M, van Kooten S, Heckmann M, Danese S, Goga L, Ogbogu PO (2023): Anxiety Associated with On-Demand Treatment of HAE Attacks May Result in

- Suboptimal Attack Managemen. [Zugriff: 27.11.2024]. URL: https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2024/05/MANNING-HAJ_-_Anxiety_about_on-demand_treatment.Poster.ACAAI_FINAL.pdf.
47. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M (2013): Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol*; 9(1):29.
 48. Lunn ML, Santos CB, Craig TJ (2010): Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann Allergy Asthma Immunol*; 104(3):211-4.
 49. Banerji A, Riedl M (2016): Managing the female patient with hereditary angioedema. *Womens Health (Lond)*; 12(3):351-61.
 50. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, Bork K, Bucher C, Bygum A, et al. (2008): Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*; 199(5):484.e1-4.
 51. Kulkarni M, Travers JB, Rohan C (2021): High Estrogen States in Hereditary Angioedema: a Spectrum. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*; 60(3):396-403.
 52. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. (2014): Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*; 69(5):602-16.
 53. Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (2018): TAKHZYRO® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen | TAKHZYRO® 300 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: April 2025 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 54. BioCryst Ireland Ltd. (2021): Orladeyo 150 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 55. Takeda Manufacturing Austria AG (2011): Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2025 [Zugriff: 04.09.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 56. CSL Behring GmbH (2018): Berinert 2000 | Berinert 3000 -Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur subkutanen Anwendung; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 57. Viatrix Healthcare GmbH (2005): Cyklokapron® 500 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2024 [Zugriff: 28.11.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 58. CSL Behring GmbH (2025): ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze | ANDEMBRY 200 mg Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 13.03.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 59. CSL Behring GmbH (1979): BERINERT® 500/1500; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 60. Pharming Group N.V. (2010): Ruconest® Fachinformation. Stand: Juli 2023 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 61. Takeda Pharmaceuticals Intern. AG (2008): Firazyr® 30 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 62. Iaboni A, Kanani A, Lacuesta G, Song C, Kan M, Betschel SD (2021): Impact of lanadelumab in hereditary angioedema: a case series of 12 patients in Canada. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*; 17(1):78.

63. Aberer W, Maurer M, Reshef A, Longhurst H, Kivity S, Bygum A, et al. (2014): Open-label, multicenter study of self-administered icatibant for attacks of hereditary angioedema. *Allergy*; 69(3):305-14.
64. Roy S, Ganguly A, Haque M, Ali H (2019): Angiogenic Host Defense Peptide AG-30/5C and Bradykinin B(2) Receptor Antagonist Icatibant Are G Protein Biased Agonists for MRGPRX2 in Mast Cells. *J Immunol*; 202(4):1229-38.
65. McNeil BD, Pundir P, Meeker S, Han L, Udem BJ, Kulka M, et al. (2015): Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*; 519(7542):237-41.
66. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, Potter PC, Farkas H, Moldovan D, et al. (2011): Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*; 107(6):529-37.e2.
67. Pharming (2018): Treatment with recombinant therapy RUCONEST® and plasma-derived C1 treatments requires significantly less re-dosing than icatibant (Firazyr®) to resolve HAE attacks. [Zugriff: 21.03.2025]. URL: <https://www.pharming.com/sites/default/files/imce/Press%20releases/Pharming%20reports%20favourable%20conclusion.07.12.18.pdf>.
68. Bernstein JA, Tyson C, Relan A, Adams P, Magar R (2020): Modeling Cost-Effectiveness of On-Demand Treatment for Hereditary Angioedema Attacks. *J Manag Care Spec Pharm*; 26(2):203-10.
69. Bork K, Hardt J (2009): Hereditary Angioedema: Increased Number of Attacks after Frequent Treatments with C1 Inhibitor Concentrate. *The American Journal of Medicine*; 122(8):780-3.
70. Bork K, Hardt J (2010): Hereditary Angioedema: Long-Term Treatment with One or More Injections of C1 Inhibitor Concentrate per Week. *International Archives of Allergy and Immunology*; 154(1):81-8.
71. Crowther M, Bauer KA, Kaplan AP (2014): The thrombogenicity of C1 esterase inhibitor (human): Review of the evidence. *Allergy and Asthma Proceedings*; 35(6):444-53.
72. Riedl MA, Hurewitz DS, Levy R, Busse PJ, Fitts D, Kalfus I (2012): Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*; 108(1):49-53.
73. Beecham GB, Tackling G (2025): Peripheral Line Placement. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.*
74. Chaudhary MK, Dhakaita SK, Ray R, Baruah TD (2020): Local complications of intravenous access - an often underestimated entity. *J Family Med Prim Care*; 9(12):6073-7.
75. Rapp SE, Pavlin DJ, Nessly ML, Keyes H (1993): Effect of patient position on the incidence of vasovagal response to venous cannulation. *Arch Intern Med*; 153(14):1698-704.
76. Craig TJ, Banerji A, Riedl MA, Best JM, Rosselli J, Hahn R, et al. (2021): Caregivers' role in managing hereditary angioedema and perceptions of treatment-related burden. *Allergy and Asthma Proceedings*; 42(3):S11-S6.
77. Craig T, Bernstein J, Longhurst H, Hao J, Smith M, Audhya P, et al. (2024): Correlation of Time to Treatment with Attack Duration in the Sebetralstat KONFIDENT Phase 3 Trial. [Zugriff: 04.09.2025]. URL: <https://www.kalvista.com/wp->

- content/uploads/2024/10/ACAAI-2024_KONFIDENT_Time-to-Treatment_Poster_FINAL_09Oct2024.pdf.
78. Valerueva A, Caballero T, Magerl M, Frade JP, Audhya PK, Craig T (2024): Advent of oral medications for the treatment of hereditary angioedema. *Clinical and Translational Allergy*; 14(9):e12391.
 79. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bernstein J, Busse P, Caballero T, Cohn DM, et al. (2025): Anxiety Associated with HAE Attacks: Results from the Phase 3 KONFIDENT Trial of Oral Sebetralstat. [Zugriff: 03.06.2025]. URL: https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/05/C1INH-2025_KONFIDENT-GA-NRS-Presentation_FINAL_23May2025.pptx.
 80. Geba D, Mohd Sani J, Gascon M, Hahn R, Aggarwal K, Rosselli J (2021): Hereditary angioedema patients would prefer newer-generation oral prophylaxis. *Journal of Drug Assessment*; 10(1):51-6.
 81. Jose J, Lehman EB, Craig T (2018): Evaluating satisfaction of patients with hereditary angioedema with their past and present treatments: Implications for future therapies. *Allergy and Asthma Proceedings*; 39(1):74-80.
 82. Lumry William R, Anderson J, Bernstein Jonathan A, Cancian M, Cohn Danny M, Farkas H, et al. (2025): Time to End of Progression of Hereditary Angioedema Attacks Treated with Sebetralstat. [Zugriff: 09.07.2025]. URL: https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/05/C1-INH-Time-to-End-of-Progression-Poster_Final_21May2025.pdf.
 83. Farkas H, Riedl M, Aygören-Pürsün E, Lumry W, Zanichelli A, Hao J, et al. (2024): KONFIDENT-S Interim Analysis: Sebetralstat for HAE Attacks (Including Laryngeal). [Zugriff: 15.05.2025]. URL: https://www.kalvista.com/wp-content/uploads/2025/04/Bradykinin_2024_KON-S.Oral_FINAL.pptx.
 84. Riedl MA, Farkas H, Aygören-Pürsün E, Psarros F, Soteres Daniel F, Staevska M, et al. (2024): Oral Sebetralstat for On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks. *New England Journal of Medicine*; 391(1):32-43.
 85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Berotralstat (hereditäres Angioödem). [Zugriff: 12.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8076/2021-12-02_AM-RL-XII_Berotralstat_D-695_TrG.pdf.
 86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lanadelumab (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre)). [Zugriff: 12.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8000/2021-11-04_AM-RL-XII_Lanadelumab_D-681_TrG.pdf.
 87. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M (2018): Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*; 13(1):73.
 88. Yong PFK, Coulter T, El-Shanawany T, Garcez T, Hackett S, Jain R, et al. (2023): A National Survey of Hereditary Angioedema and Acquired C1 Inhibitor Deficiency in the United Kingdom. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*; 11(8):2476-83.

89. Martinez-Saguer I, Dominas N, Straben U, Greve J, Brehler R, Magerl M, et al. (2022): Patients with hereditary angioedema and their treatment patterns in Germany: a Delphi consensus study. *European Journal of Dermatology*; 32(4):487-94.
90. Magerl M, Martinez-Saguer I, Schauf L, Pohl S, Brendel K (2023): The current situation of hereditary angioedema patients in Germany: results of an online survey. *Front Med (Lausanne)*; 10:1274397.
91. IQVIA (2025): Analysis on HAE therapies.
92. Bundesministerium für Gesundheit (2024): Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2011 bis 2024. [Zugriff: 12.12.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf.
93. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2024): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. [Zugriff: 12.12.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0005>.
94. KalVista Pharmaceuticals Inc. (2025): Berechnung der Patientenzahlen.
95. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2023): Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr. [Zugriff: 16.12.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>.
96. KalVista Pharmaceuticals Inc. (2025): Ekterly 300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2025 [Zugriff: 08.10.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
97. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2024): Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. [Zugriff: 07.01.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12421/table/12421-0002>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sebetralstat (Ekterly [®])	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HAE	<u>Bei Bedarf:</u> 1 Filmtablette / HAE-Attacke	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ^c					
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Es handelt sich um eine Bedarfsmedikation zur Akutbehandlung einer HAE-Attacke. Es erfolgt die Darstellung der Einnahme einer einzelnen Medikamentendosis zur Behandlung einer individuellen HAE-Attacke.</p> <p>b: Die Darstellung der Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr ist aufgrund der hohen Variabilität des Auftretens von HAE-Attacken innerhalb der Patientenpopulation nicht adäquat. Die Darstellung bezieht sich daher auf die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke.</p> <p>c: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>HAE: Hereditäres Angioödem</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Sebetralstat (Ekterly[®])

Die Angaben in Tabelle 3-7 zum Behandlungsmodus basieren auf der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von Sebetralstat [1]. Es handelt sich bei Sebetralstat um eine Bedarfsmedikation zur Akutbehandlung einer Attacke des hereditären Angioödems. Sebetralstat ist das erste Arzneimittel zur Behandlung der HAE, das in oraler Form von den Patienten als Filmtablette eingenommen werden kann.

Die Anzahl an Dosen, die von Patienten innerhalb einer HAE-Attacke eingenommen werden, kann patientenindividuell unterschiedlich sein. Daher erfolgt die Darstellung des Behandlungsmodus in Tabelle 3-7 und den nachfolgenden Tabellen für die Einnahme einer einzelnen Medikamentendosis zur Behandlung einer individuellen HAE-Attacke.

Aufgrund der hohen Variabilität des Auftretens von Attacken zwischen Patienten mit HAE ist die Darstellung der Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr nicht adäquat. Die Darstellung

der Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr bezieht sich daher in Tabelle 3-7 und den nachfolgenden Tabellen auf die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke pro Patient.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^b
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sebetralstat (Ekterly [®])	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HAE	1	300 mg	300 mg (≙ 1 Filmtablette à 300 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^c				
a: Die Darstellung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr ist aufgrund der hohen Variabilität des Auftretens von HAE-Attacken innerhalb der Patientenpopulation nicht adäquat. Die Darstellung bezieht sich daher auf die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke.				
b: Die Darstellung bezieht sich auf den Verbrauch pro Patient für die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke.				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) ^a	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^b
<p>c: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>HAE: Hereditäres Angioödem</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel: Sebetralstat (Ekterly®)

Die in Tabelle 3-8 dargestellten Verbrauchsangaben pro Patient für die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke basiert auf den Dosierungsangaben der Fachinformation von Sebetralstat [1].

Der Verbrauch ist in der entsprechenden Einheit (mg) und in der hierfür erforderlichen Anzahl an Dosen (Filmtabletten) angegeben. Die Verbrauchsangaben umfassen die Altersspanne von Jugendlichen ab 12 Jahren bis hin zu Erwachsenen, basierend auf der Zielpopulation gemäß der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels Sebetralstat [1].

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Sebetralstat für die gesamte Population von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen 300 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von einer Filmtablette à 300 mg für die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke [1].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den

Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sebetralstat (Ekterly®)	Ekterly® 6 St. 300 mg PZN: 20091306 AVP: 17.707,74 €	16.697,97 € [1,77 € ^a ; 1.008,00 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend ^c		
Stand Lauer-Taxe: 15.10.2025 a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich. AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung

Die Preisinformationen und die Abschläge in Tabelle 3-9 entsprechen der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.10.2025. Dargestellt ist der Apothekenverkaufspreis (AVP), inkl. 19 % Mehrwertsteuer, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packung. Es wurden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte vom AVP abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V für verschreibungspflichtige Arzneimittel (Abschlag von 1,77 € je Arzneimittel)

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V für nicht-festbetragsgeregelte Arzneimittel (für patentgeschützte 7 % Abschlag auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers)

Für die Ermittlung der Kosten pro HAE-Attacke wurde die im Verkehr befindliche Originalpackung mit der entsprechenden Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Mit dem in Tabelle 3-9 angegebenen Preis wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel

In Tabelle 3-10 werden die Arzneimittelkosten pro individueller HAE-Attacke pro Patient für Sebetralstat basierend auf den dargestellten Angaben zum Verbrauch pro individueller HAE-Attacke aus Tabelle 3-8 und den Kosten aus Tabelle 3-9 ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro HAE-Attacke pro Patient berechnen sich aus den Kosten pro Packung (nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) multipliziert mit dem Verbrauch pro HAE-Attacke in Packungen. Der Verbrauch pro HAE-Attacke in Packungen ergibt sich dabei aus dem Verbrauch pro HAE-Attacke in Einheiten (Filmtabletten) dividiert durch die Anzahl an Einheiten pro Packung.

Tabelle 3-10: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro individueller HAE-Attacke

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Verbrauch pro HAE-Attacke pro Patient ^b	Arzneimittelkosten pro HAE-Attacke pro Patient in Euro ^c
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sebetralstat (Ekterly [®])	Ekterly [®] 6 St. 300 mg PZN: 20091306 AVP: 17.707,74 €	16.697,97 €	1 Filmtablette à 300 mg (\cong 0,1 $\bar{6}$ Packungen)	2.783,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^d				
Stand Lauer-Taxe: 15.10.2025 a: Vgl. Tabelle 3-9 b: Die Darstellung bezieht sich auf den Verbrauch pro Patient für die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke (vgl. Tabelle 3-8) c: Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen. d: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich. AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sebetralstat (Ekterly [®])	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HAE	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend ^b				
<p>a: Die Darstellung erfolgt für die Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient für die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke.</p> <p>b: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß der G-BA-Modulvorlage sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Falle der Behandlung einer individuellen HAE-Attacke hinausgehen.

Die Darstellung in Tabelle 3-11 erfolgt für die Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient für die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke.

Laut Fachinformation von Sebetralstat fallen für die Einnahme einer Filmtablette zur Behandlung einer individuellen HAE-Attacke keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entfällt, da keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sebetralstat (Ekterly [®])	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HAE	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend ^b			
<p>a: Die Darstellung erfolgt für die Zusatzkosten pro Patient für die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke.</p> <p>b: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^c
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sebetralstat (Ekterly [®])	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit HAE	2.783,00 €	entfällt	entfällt	2.783,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend ^d					
<p>a: Die Darstellung erfolgt für die Arzneimittelkosten pro Patient für die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke (vgl. Tabelle 3-10).</p> <p>b: Die Darstellung erfolgt für die Zusatzkosten pro Patient für die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke.</p> <p>c: Die Darstellung erfolgt für die Kosten pro Patient für die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke.</p> <p>d: Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Sebetralstat ist das erste oral zu verabreichende Arzneimittel im Anwendungsgebiet der Akuttherapie von HAE-Attacken. Da alle bisher zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet parenteral verabreicht werden müssen, was kompliziert und teils sehr schmerzhaft ist, ist davon auszugehen, dass Sebetralstat eine zentrale Rolle in der Behandlung von akuten HAE-Attacken übernehmen wird.

Kontraindikationen

Gegenanzeigen sind laut Fachinformation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels [1]. Es liegen keine genauen Informationen vor, um die Auswirkungen auf den Versorgungsanteil abzuschätzen.

Therapieabbrüche

Es bestehen keine Daten zur Häufigkeit von Abbrüchen einer Sebetralstat-Therapie bei HAE-Attacken. Bei der Zulassungsstudie KONFIDENT wurde kein Studienabbruch nach Behandlung mit Sebetralstat beobachtet.

Versorgungsbereich

Da es sich bei Sebetralstat um ein Arzneimittel zur Behandlung von HAE-Attacken handelt, ist davon auszugehen, dass es regelhaft ambulant verabreicht wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da die Anzahl an Attacken pro Jahr für jeden HAE-Patienten individuell ist und sehr stark schwanken kann, wurden die Jahrestherapiekosten für eine HAE-Attacke dargestellt. Die tatsächlichen Jahrestherapiekosten können patientenindividuell unterschiedlich sein. Es wird jedoch keine relevante Änderung der Jahrestherapiekosten erwartet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch basiert auf der Fachinformation von Sebetralstat (Ekterly®).

Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Für die Ermittlung der GKV-Kosten pro Packung wurde der AVP abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 Abs. 1 SGB V und nach § 130a Abs. 1 SGB V herangezogen. Die Preisinformationen und die Abschläge entsprechen der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.10.2025.

Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige und sonstige GKV-Leistungen

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde auf die Fachinformation Sebetralstat (Ekterly®) zurückgegriffen.

Angaben zu Jahrestherapiekosten / Kosten pro individueller HAE-Attacke

Es handelt sich beim zu bewertenden Arzneimittel Sebetralstat um eine Bedarfsmedikation zur Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke.

Die Anzahl an Dosen, die von Patienten innerhalb einer HAE-Attacke eingenommen werden, ist patientenindividuell unterschiedlich. Daher erfolgte die Darstellung des Behandlungsmodus für die Einnahme einer einzelnen Medikamentendosis zur Behandlung einer individuellen HAE-Attacke.

Aufgrund der hohen Variabilität des Auftretens von HAE-Attacken zwischen Patienten mit HAE ist die Darstellung der Anzahl an Behandlungen pro Jahr pro Patient nicht adäquat. Die Darstellung der Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr bezieht sich daher und auf die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke pro Patient.

Dementsprechend wurden in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 die Angaben für die Akutbehandlung einer individuellen HAE-Attacke pro Patient dargestellt. Dies bildet wiederum die Grundlage zur Herleitung der Kosten pro individueller HAE-Attacke pro Patient im Abschnitt 3.3.5.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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 [1].

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-

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.

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

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 3-15: 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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0

Fax: +49 6103 77 1234

Website: www.pei.de

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).

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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei Sebetralstat handelt es sich um ein Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Ekterly® liegt kein Annex IV des EPAR vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

	Sicherheitsbedenken	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken	Keine	Keine	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Keine	Keine	Keine
Fehlende Informationen	Keine	Keine	Keine
Quelle: EU Risk Management Plan enthalten im EPAR von Sebetralstat [2]			

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere

bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquelle wurde die Fachinformation von Ekterly® (Stand: September 2025) [1], der EPAR und der dort enthaltene EU-Risk Management Plan [2] für Sebetralstat verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. European Medicines Agency (EMA) (2025): Assessment report - Ekterly. [Zugriff: 08.10.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ekterly>.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-16 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend.		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Sebetralstat (Ekterly[®]) ist September 2025 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-16 bei.

Aus der Fachinformation von Sebetralstat (Ekterly[®]) ergeben sich keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM-Version vom 04. Quartal 2025 vom 01.10.2025 verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Entfällt, da alle erforderlichen ärztlichen Leistungen vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. KalVista Pharmaceuticals Inc. (2025): Ekterly 300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2025 [Zugriff: 08.10.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2025): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 4. Quartal 2025. [Zugriff: 13.10.2025]. URL: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/2025-4-ebm.pdf>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-13-17: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
Phase III								
1	<u>KVD900-301</u> A Phase III, Crossover Trial Evaluating the Efficacy and Safety of KVD900 (Sebetralstat) for On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients With Hereditary Angioedema (HAE)	Clinicaltrials.gov: [1] NCT05259917	abgeschlossen		ja	[2]	136	7
2	<u>KVD900-302</u> An Open-label Extension Trial to Evaluate the Long-term Safety of KVD900 (Sebetralstat) for On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients With Hereditary Angioedema (HAE)	Clinicaltrials.gov: [3] NCT05505916	laufend	LPFV: 28.05.2024	nein	[2]	145	11
Phase II								
3	<u>KVD900-201</u> A Phase II, Cross-over Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of KVD900 (Sebetralstat) in the On-demand Treatment of	Clinicaltrials.gov: [4] NCT04208412	abgeschlossen		nein	[2]	68	14

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studiergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen
	Angioedema Attacks in Adult Subjects With Hereditary Angioedema Type I or II							
Phase I								
4	<u>KVD900-101</u> A Single Dose Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Food Effect Study of KVD900 (Sebetralstat) in Healthy Volunteers	Clinicaltrials.gov: [5] NCT04349800	abgeschlossen		nein	[2]	84	0
5	<u>KVD900-102</u>	Kein Eintrag ^b	abgeschlossen		nein	[2]	42 ^b	0
6	<u>KVD900-103</u>	Kein Eintrag ^b	abgeschlossen		nein	[2]	6 ^b	0
7	<u>KVD900-104</u>	Kein Eintrag ^b	abgeschlossen		nein	[2]	24 ^b	0
8	<u>KVD900-106</u>	Kein Eintrag ^b	abgeschlossen		nein	[2]	65 ^b	0
9	<u>KVD900-107</u>	Kein Eintrag ^b	abgeschlossen		nein	[2]	26 ^b	0
10	<u>KVD900-108</u>	Kein Eintrag ^b	abgeschlossen		nein	[2]	36 ^b	0
11	<u>KVD900-109</u>	Kein Eintrag ^b	abgeschlossen		nein	[2]	Teil 1: 8 ^b Teil 2: 30 ^b	0
12	<u>KVD900-110</u>	Kein Eintrag ^b	abgeschlossen		nein	[2]	74 ^b	0
13	<u>KVD900-112</u>	Kein Eintrag ^b	abgeschlossen		nein	[2]	64 ^b	0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien- ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungsteil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungsteil- nehmer an deutschen Prüfstellen
Gesamt							433	32
In Prozent (%)								7,39
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)</p> <p>b: Für diese Studie ist kein Eintrag in einem Studienregister verfügbar. Aus diesem Grund wird sie nicht zur Ermittlung des Anteils der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen mit einbezogen</p>								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. KalVista Pharmaceuticals, Ltd (2022): KVD900-301 - A Phase III, Crossover Trial Evaluating the Efficacy and Safety of KVD900 (Sebetralstat) for On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients With Hereditary Angioedema (HAE) (NCT05259917). Stand des Eintrags: 02.05.2025 [Zugriff: 18.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05259917>.
2. KalVista Pharmaceuticals Inc. (2025): KVD900-Patients enrolled - Number and Percentage of Subjects by Country and Site
3. KalVista Pharmaceuticals, Ltd (2022): KVD900-302 - An Open-label Extension Trial to Evaluate the Long-term Safety of KVD900 (Sebetralstat) for On-Demand Treatment of Angioedema Attacks in Adolescent and Adult Patients With Hereditary Angioedema (HAE) (NCT05505916). Stand des Eintrags: 27.12.2024 [Zugriff: 18.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05505916>.
4. KalVista Pharmaceuticals, Ltd (2019): KVD900-201 - A Phase II, Cross-over Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Safety of KVD900 (Sebetralstat) in the On-demand Treatment of Angioedema Attacks in Adult Subjects With Hereditary Angioedema Type I or II (NCT04208412). Stand des Eintrags: 02.05.2025 [Zugriff: 18.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04208412>.
5. KalVista Pharmaceuticals, Ltd (2018): KVD900-101 - A Single Dose Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Food Effect Study of KVD900 (Sebetralstat) in Healthy Volunteers (NCT04349800). Stand des Eintrags: 29.04.2025 [Zugriff: 18.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04349800>.