



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Berotralstat (D-695)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. Oktober 2021

von 15:07 Uhr bis 15:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **BioCryst Ireland Limited:**

Herr Heiduk
Herr Dr. Pohl
Frau Loske
Frau Harder

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Fanter
Herr Dr. Müller

Angemeldete Teilnehmende der Firma **CSL Behring GmbH:**

Frau Dr. Witzer
Herr Jülich

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken
Frau Nestler-Pfarr

Angemeldete Teilnehmende der **Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Charité Berlin:**

Herr Prof. Dr. Marcus Maurer

Angemeldete Teilnehmende des **Universitätsklinikums Frankfurt, Vertreter für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM):**

Frau Dr. Aygören-Pürsün

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch



Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Seien Sie herzlich willkommen, meine sehr geehrten Damen und Herren, zu unserer letzten Anhörung heute, zum Wirkstoff Berotralstat zur Behandlung von Patienten, die älter als zwölf Jahre sind, zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems. Bevor wir beginnen, möchte ich zunächst Herrn Professor Hecken entschuldigen, der heute Morgen kurzfristig zu einem anderen Termin gerufen wurde. Ich heiße Christian Zahn, bin stellvertretendes, unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und Stellvertreter von Herrn Professor Hecken hier im Arzneimittel-ausschuss.

Wir diskutieren heute über die Ergebnisse der IQWiG-Nutzenbewertung vom 13. September 2021. Dazu sind schriftliche Stellungnahmen eingereicht worden von BioCryst Ireland als pU, Takeda Pharma, CSL Behring. Frau Dr. Aygören-Pürsün hat eine Stellungnahme abgegeben, Herr Professor Maurer von der Charité, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Wie Sie wissen, führen wir bei diesen Anhörungen ein Wortprotokoll. Das setzt voraus, dass wir formell die Anwesenheitsliste feststellen. Das muss ich zu Beginn tun. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten Herr Heiduk, Herr Dr. Pohl, Frau Loske und Frau Harder da sein. Von der Charité sollte Herr Professor Dr. Marcus Maurer da sein und Frau Dr. Emel Aygören-Pürsün vom Universitätsklinikum Frankfurt als Vertreter der DGIM. – Sie ist noch nicht anwesend. – Wir machen mit den Vertretern von Takeda weiter: Frau Dr. Fanter und Herr Dr. Müller, von CSL Behring Frau Dr. Witzer und Herr Jülich, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Frau Nestler-Parr sowie vom vfa den ganzen Tag schon Herr Dr. Rasch. Meine Frage: Ist Frau Dr. Aygören-Pürsün in der Zwischenzeit anwesend? – Das ist nicht der Fall. Vielleicht wird sie sich noch einschalten.

Wie immer beginnen wir diese Anhörung mit der Einleitung des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Bitte schön, Herr Heiduk, Sie haben das Wort.

Herr Heiduk (BioCryst): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Vielen Dank, dass Sie uns heute anhören. Ich wollte uns kurz vorstellen: BioCryst ist ein sehr junges Biotechnologieunternehmen mit circa 350 Mitarbeitern weltweit. Wir konzentrieren uns ausschließlich auf die Entwicklung neuer oraler Therapiekonzepte für seltene Erkrankungen. Lassen Sie mich eingangs unser Team vorstellen: Ich selbst heiße Waldemar Heiduk, bin der Geschäftsführer der BioCryst in Deutschland und verantworte das Nutzenbewertungsverfahren. Frau Sonja Loske ist für die Dossiererstellung verantwortlich. Herr Dr. Sven Pohl ist Mediziner und verantwortet unsere medizinische Abteilung bei BioCryst und ist Experte in unseren APeX-Zulassungsstudien von Berotralstat. Frau Anneke Harder befasst sich vorwiegend mit der Fragestellung zur Vermarktung einschließlich der Preisverhandlung.

Die Erkrankung des hereditären Angioödems, kurz HAE, wird durch eine angeborene Veränderung eines Gens auf Chromosom 11 verursacht, das für die Bildung eines Enzyms, des C1-Esterase-Inhibitors, verantwortlich ist. Dieses Enzym ist für die Regulierung des sogenannten Komplementsystems zuständig. Das HAE ist vor allem dadurch gekennzeichnet, dass akute, unvorhersehbare Schwellungsattacken bei den Patienten auftreten, die nicht nur sehr schmerzhaft sind, sondern auch bis zu einer Dauer von mehreren Tagen anhalten können. Lebensbedrohlich können diese Attacken vor allen Dingen im Larynxbereich der oberen Atemwege sein, wo durch die Schwellung ein Erstickungstod droht.

Die Einschränkungen in der Lebensqualität dieser Patienten sind enorm und reichen von Stigmatisierung im äußeren Erscheinungsbild, zum Beispiel bei Schwellungen im Gesicht und an den Händen, bis zu starken Einschränkungen in der Ausübung von Arbeits- und Freizeitaktivitäten. Vor allem haben HAE-Patienten aber Angst – Angst vor der nächsten Attacke, Angst, von jetzt auf gleich alle geplanten Aktivitäten einstellen zu müssen, Angst, wieder über einen

längeren Zeitraum isoliert und bis zum Abklingen der Symptomatik von einem normalen Leben mit sozialen, familiären oder beruflichen Kontakten ausgeschlossen zu sein. Damit möchte ich nun zu unserem Bewertungsverfahren und unserer Stellungnahme kommen:

Mit Berotralstat, der Handelsname ist Orladeyo, steht seit Kurzem eine erstmalig in oraler Form erhältliche und zugelassene Therapie zur Vorbeugung von Angioödem-Attacken bei HAE zur Verfügung, die sehr vielen Patienten ein nahezu normales Leben ermöglicht. Direktvergleichende Daten gegenüber den C1-Inhibitoren als zweckmäßige Vergleichstherapie liegen uns leider nicht vor. Auch ein indirekter Vergleich war aus methodischen Gründen aufgrund der Nichtvergleichbarkeit der verfügbaren Studien nicht durchführbar. Aus nationaler Sicht wäre im Nachhinein auch für uns ein direkter Vergleich wünschenswert gewesen. Es liegen uns aber leider keine entsprechenden Daten vor.

Es lassen sich jedoch Aussagen zum medizinischen Nutzen von Berotralstat für diese betroffenen Patienten treffen. Daher möchte ich nachfolgend näher auf unsere klinischen Studienergebnisse eingehen: Der medizinische Nutzen von Berotralstat lässt sich auf der Basis der zugelassenen relevanten pivotalen RCT APeX-2 sowie supportiv des RCT APeX-J und einer Meta-Analyse der beiden Studien ableiten. Bei diesen Studien handelt es sich um die ersten RCTs, die für eine orale Langzeitprophylaxe bei Patienten mit HAE durchgeführt wurden.

Mit Berotralstat wird erstmals beim HAE eine statistisch signifikante Reduktion in der Attackenrate, auch mit Hilfe einer einmal täglich anzuwendenden oralen Langzeitprophylaxe, und somit ein essenzielles Ziel der Langzeitprophylaxe erreicht. Hierbei ist insbesondere die statistisch signifikante Reduktion der potenziell lebensbedrohlichen laryngealen Attacken hervorzuheben, die die Patienten physisch und psychisch stark belasten. Dies war bisher nur mittels injizierbarer Arzneimittel möglich. Positive Effekte treten gleichsam in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf. Die gute Wirksamkeit zeigt sich nicht nur über die initiale Behandlungsphase im Rahmen der klinischen Studie von 24 Wochen, sondern auch über einen Zeitraum von bis zu 96 Wochen. So berichtet die überwiegende Mehrheit, nämlich 75 Prozent der Patienten, die Berotralstat in der zulassungskonformen Dosierung bei 96 Wochen erhalten haben, von einer vollständigen Attackenfreiheit. Neben der guten Wirksamkeit zeichnet sich Berotralstat durch eine allgemein gute Verträglichkeit bei einem guten Sicherheitsprofil aus. Es traten weder im Rahmen des Langzeit-Follow-ups der klinischen Studien noch in der Sicherheitsstudie APeX-S oder nach Markteinführung neue Sicherheitssignale zu Berotralstat auf. Somit bestätigt sich die bereits während der Anwendung über 24 Wochen beobachtete und für die Langzeitprophylaxe wünschenswert gute Verträglichkeit auch bei der Anwendung in einer großen Patientenpopulation unter realen Bedingungen und über einen längeren Anwendungszeitraum. – Das war mein Eingangsstatement, und jetzt stehen wir Ihnen gern für Fragen zur Verfügung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Heiduk. – Ich frage die Runde: Wer hat Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer oder die Fachexperten? – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Wir haben eine Frage an den pharmazeutischen Hersteller: Wieso haben Sie keinen Vergleich mit der Standardtherapie gemacht?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Herr Pohl, bitte.

Herr Dr. Pohl (BioCryst): Das Studiendesign ist international mit den entsprechenden Zulassungsbehörden erstellt worden. Wie Herr Heiduk ausgeführt hat, ist es so, dass auf nationaler Ebene ein Vergleich hilfreich wäre. Das liegt uns leider nicht vor. Das wäre für uns sicherlich hilfreich gewesen, aber wie gesagt, diese Daten können wir leider nicht vorbringen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Pohl. – Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Bei dem anderen Präparat, dem Lanadelumab, hatten wir es erst mit einem Orphan Drug zu tun. Die Frage: Ist hier keine Orphan Drug-Designation erfolgt, oder haben Sie diese nicht

beantragt? Das ist die erste Frage. Die zweite Frage geht an die Kliniker: Wie sehen Sie den Stellenwert dieses Medikaments im Vergleich zu Lanadelumab und den C1-Esterase-Inhibitoren?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Bickel. – Vielleicht zuerst die Beantwortung der Frage an den pU. Wer macht das? – Herr Heiduk, Sie haben das Wort. Bitte.

Herr Heiduk (BioCryst): Das Verfahren des Orphan Drug-Status, wie Sie wissen, wird über mehrere Faktoren definiert und bestimmt, neben den seltenen Erkrankungen, dass fünf von 10 000 Erkrankten hier betroffen sein müssen. Es muss sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung handeln, und zusätzlich müsste es einen erheblichen Zusatznutzen gegen andere vergleichbare Therapien geben, die bereits zugelassen sind. Da wir diese Daten nicht vorlegen konnten, mussten wir – – Als zweites Unternehmen und Produkt in dieser Gruppe konnten wir hier keine Daten zeigen. Dementsprechend wurde der Orphan Drug-Status zurückgezogen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Heiduk. – Die zweite Frage von Frau Bickel richtete sich an die Fachexperten. Wer kann antworten? – Herr Professor Maurer, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Maurer (Charité): Ich bin Professor für Dermatologie und Allergologie und leite die Angioödem-Sprechstunde, das Angioödem-Expertenzentrum hier an der Charité. Ich habe mit dem Produkt selber schon Erfahrungen gemacht, genauso wie mit den beiden anderen langzeitprophylaktischen Therapien, Plasmaderived C1-Inhibitor und Lanadelumab. Ihre Frage war, wie die sich miteinander vergleichen. Aber ich will zuerst einmal sagen, wie wichtig es überhaupt ist, dass wir für unsere Patienten prophylaktische Therapien haben. Das ist immer eine schwere Erkrankung, weil die nächste Attacke tödlich sein kann. Wenn man sich die Gesamtheit der Patienten anschaut, dann haben 50 Prozent aller Patienten im Laufe ihres Lebens eine Larynx-Attacke, die mit der Gefahr des Erstickens einhergeht. Fast alle unsere Patienten – das ist eine familiäre Erkrankung – haben jemanden in der Familie, der an dieser Erkrankung durch Erstickten gestorben ist.

Nun kann man sagen: Na gut, ist doch schön, wenn man etwas hat, was man anwenden kann, wenn die Attacke da ist. Aber das ist genau das, was Herr Heiduk vorhin ausgeführt hat. Wenn du dein ganzes Leben lang darauf wartest, dass die Attacke kommen könnte, dann ist das kein normales Leben. So haben wir das Therapieziel in der aktuellsten Version der Weltleitlinie für das hereditäre Angioödem formuliert. Das Therapieziel für unsere Patienten als Behandler des hereditären Angioödems ist es, die komplette Kontrolle der Erkrankung herzustellen, ein normales Leben und damit keine Attacken. Das ist nur mit Prophylaxe möglich. Du kannst die Leute nicht erst eine Attacke haben lassen und dann sagen, dann behandle sie. Das hat mit dem normalen Leben nichts zu tun.

In dieser Leitlinie sagen wir auch, und das vertreten wir hier in Berlin zu 100 Prozent, dass es drei Erstlinientherapien für die Prophylaxe beim hereditären Angioödem gibt. Das ist der C1-Inhibitor, den wir schon lange haben, der auch aus Deutschland kommt, Lanadelumab als Kalikrein-Inhibitor und Berotralstat. Diese drei sind gleichwertig als Erstlinientherapie zu sehen, weil sie alle dort ansetzen, wo man das Auftreten von Attacken verhindern kann, weil sie in einem vergleichbaren Maße Effektivität und Sicherheit übereinander bringen und in der Langzeitanwendung ähnliche Profile im Nutzen-Risiko aufweisen.

Ich kann gern noch etwas zu unserer eigenen Erfahrung sowohl in den klinischen Studien als auch in der ersten Anwendung bei unseren Patienten sagen. Aber ich kann Ihnen auf jeden Fall schon einmal sagen, dass unsere Patienten sehr glücklich sind, dass wir drei Möglichkeiten haben, sie vor diesen Attacken zu schützen, von denen zwei injiziert werden, auch von den Patienten selbst, und eine als orale Therapie zur Verfügung steht, und das ist Berotralstat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Maurer. – Frau Bickel hat eine Nachfrage. Bitte schön.

Frau Bickel: Vielen Dank, Herr Professor Maurer. Ich habe genau dazu eine Nachfrage. Sie haben gesagt, das sind alle drei Firstline-Medikamente. Sehen Sie dennoch Unterschiede? Sie sprachen gerade die Applikationsform an, das habe ich herausgehört. Aber gibt es eine Präferenz von diesen drei Medikamenten, die Sie als Kliniker als erstes anwenden würden?

Herr Prof. Dr. Maurer (Charité): Das kann man so nicht sagen, Frau Bickel. Beim hereditären Angioödem geht es klar in Richtung Shared Decision-Making. Das heißt, nicht mehr wir sind diejenigen, die unseren Patienten sagen: Mach das, oder das würde ich machen, wenn ich du wäre, sondern wir spiegeln aus dem Gespräch heraus das, was für unsere Patienten am sinnvollsten ist. Es ist nicht so, dass ich nicht sage, was ich für unsere Patienten erreichen will. Ich formuliere schon meine Therapieziele. Da bin ich auch nicht schüchtern. Aber viel wichtiger ist, dass ich meine Patienten frage: Was sind Deine Therapieziele? Was willst Du aus dieser Behandlung erreichen? Und aus dem Gespräch, in dem ich vorstelle, anbiete, weitere Informationen liefere, dann immer mehr in die eine oder andere Richtung gehe. Das ist für Patienten – – Wir reden hier über eine Langzeittherapie, über eine lebenslange Therapie, denn das hereditäre Angioödem geht nicht von allein wieder weg, und auch eine Therapie, die wahrscheinlich in der Familie bei weiteren Familienmitgliedern zum Tragen kommt.

Es ist eine wichtige Therapieentscheidung, die wir mit den Patienten zusammen treffen. Da spielen Dinge eine Rolle wie: Wie mache ich das eigentlich? Muss ich mich tatsächlich alle zwei oder drei Tage i. v. infundieren, oder ist das eine subkutane Spritze, die ich alle zwei oder vier Wochen mache, oder ist das eine Tablette, die ich morgens einnehme? Die werden bei vergleichbarer Effektivität, Effizienz und Verträglichkeit tatsächlich wichtig für Patienten, weil wir – noch einmal – ein normales Leben für unsere Patienten wollen und so normal, wie das geht. Das ist stark damit verbunden, dass man sich nicht selber spritzen muss, um das Therapieziel zu erreichen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Maurer. Ist damit Ihre Frage beantwortet, Frau Bickel?

Frau Bickel: Ja. Darf ich noch eine Nachfrage stellen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Selbstverständlich. Deshalb habe ich Sie drangenommen.

Frau Bickel: Ich habe eine weitere Frage. Ich würde gern noch den Unterschied bei den C1-Inhibitoren zwischen subkutaner Gabe und i. v.-Gabe haben. Wo sehen Sie die Vorteile? Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Maurer (Charité): Die Vorteile, Frau Bickel, sind klar zugunsten der subkutanen Gabe. Wenn Sie sich vorstellen, dass Sie sich zwei- oder dreimal pro Woche eine i. v.-Infusionen geben müssen, dann sagen Ihre Venen irgendwann, nein, keine Lust mehr. Hier geht es um eine lebenslange Therapie, und das macht das Ganze schwierig. Nicht, dass die Patienten das nicht können. Sie können das lernen. Aber es ist doch wesentlich einfacher, sich selber eine subkutane Spritze zu geben. – Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt ist aber ganz klar, dass wir mit einer viel höheren Dosierung subkutan C1-Inhibitor verwenden, als wir das mit den i. v.-Präparaten getan haben und dass deshalb die Effizienz deutlich höher ist. Wir reden hier von acht von zehn Patienten, die das Therapieziel erreichen und keine Beschwerden und Attacken mehr haben, während es bei den i. v.-Behandlungen – – Wenn du da nicht in der Dosis hochgegangen bist oder das Intervall verkürzt hast, dann war es vielleicht die Hälfte der Patienten, die komplett beschwerdefrei wurden und viele dieser Patienten – – An dem Tag, an dem die nächste i. v.-Spritze notwendig war, ist dann doch die Attacke losgegangen, weil es nicht mehr gereicht hat. Die Wirksamkeit der subkutanen Behandlung und die Verträglichkeit im Sinne von Anwendbarkeit sind deutlich besser als i. v.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Bickel hat noch eine Nachfrage. Bitte schön.

Frau Bickel: Ich höre heraus, dass Sie auch bei der Wirksamkeit bei der subkutanen Gabe im Vergleich zur i. v.-Gabe eine deutliche Verbesserung sehen. Gibt es dazu Studiendaten?

Herr Prof. Dr. Maurer (Charité): Nein, auch nicht im direkten Vergleich, aber unsere klinische Erfahrung. Es passiert jetzt, seitdem wir diese drei Präparate haben, dass die i. v.-Nutzer sehr glücklich darüber sind, dass wir subkutane bzw. orale Therapien anbieten können. Da steht: drei- bis viermal pro Woche. Das ist alles schön und gut, das kannst du auch probieren, aber es funktioniert bei den meisten Patienten nicht, sodass man doch mehr gibt oder die Patienten es öfter geben, um die gleiche Effektivität herzustellen, wie mit der hochdosierten Subkutan-gabe von C1-Inhibitor oder den Kallikrein-Inhibitor.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Maurer. – Gibt es weitere Fragen? Keine weiteren Fragen? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Dann würde ich Herrn Heiduk die Gelegenheit geben, diese kurze Diskussion von 25 Minuten noch einmal zusammenzufassen und erteile Ihnen dafür das Wort. Bitte schön, Herr Heiduk.

Herr Heiduk (BioCryst): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Meine Damen und Herren! Erst einmal möchte ich mich sehr herzlich für die offene und faire Diskussion sowie für die Fragen, die gestellt und gut beantwortet wurden, bedanken. Ich möchte gern noch auf drei Punkte zurückkommen und diese zusammenfassen.

Erstens: Berotralstat ist die erste zugelassene orale Therapie für die prophylaktische Behandlung des HAE. Für diese Patienten entfällt die Belastung einer lebenslangen, gegebenenfalls mehrfach wöchentlich zu applizierenden Injektionstherapie mit den möglichen Komplikationen, zum Beispiel durch injektionsbedingte Reaktionen.

Zweitens: Für Patienten mit HAE muss es die Möglichkeit geben, dass eine Langzeitprophylaxe zur Verfügung steht, um langfristig eine Reduktion der Attacken und als Folge davon eine Normalisierung des physischen und psychischen Wohlbefindens der Patienten zu erreichen.

Drittens: Das Ermöglichen einer oralen Gabe durch Berotralstat bei einem guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil stellt eine wichtige Erweiterung im Therapiespektrum bei HAE dar.

Damit bedanke ich mich bei Ihnen für die Anhörung und die Möglichkeit, hier Stellung zu beziehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich habe auch zu danken. Ich bedanke mich bei Ihnen allen, die Fragen gestellt haben, aber vor allem bei Herrn Professor Maurer, der uns von der klinischen Seite Auskunft gegeben und uns geholfen hat. Sie dürfen sicher sein, dass alles, was beraten worden ist, in die weiteren Überlegungen und Diskussionen einfließen wird. Ich möchte mich noch einmal herzlich bei Ihnen bedanken. Wir kommen zum Ende dieser Anhörung, ich verabschiede mich von Ihnen und schließe diese Anhörung. Ihnen allen noch einen schönen guten Tag und auf Wiedersehen und aus Hamburg ein schönes Tschüss.

Schluss der Anhörung: 15:30 Uhr