

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Berotrastat (ORLADEYO®)

BioCryst Ireland Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 03.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE-QoL	Angioedema-Quality of Life
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
C1-INH	Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor)
CYP	Cytochrom P450
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
eDiary	Elektronisches Tagebuch (electronic diary)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAE	Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)
HAE-BOIS-Europe	Hereditary Angioedema Burden of Illness Study in Europe
KI	Konfidenzintervall
LS MD	Least Squares Mean Difference
MCID	Minimaler klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinically Important Difference)
MW	Mittelwert
P-gp	P-Glykoprotein
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UE	Unerwünschtes Ereignis
WAO	World Allergy Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BioCryst Pharma Deutschland GmbH
Anschrift:	Pacellistraße 8 80333 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BioCryst Ireland Limited
Anschrift:	Block 4, Harcourt Centre Harcourt Road Dublin D02 HW77 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Berotrastat (als Dihydrochlorid)
Handelsname:	ORLADEYO®
ATC-Code:	B06AC06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43411
Pharmazentralnummer (PZN)	17201702 (28 Hartkapseln) 17201719 (96 Hartkapseln)
ICD-10-GM-Code	D84.1 Defekte im Komplementsystem C1-Esterase-Inhibitor[C1-INH]-Mangel
Alpha-ID	I125090 HAE [Hereditäres Angioödem]

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
ORLADEYO [®] wird angewendet bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrende Attacken des hereditären Angioödems (HAE).	30.04.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)		

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

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	Routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)</p>		

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

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.04.2020 stattgefunden (Beratungsanforderung 2020-B-011). Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) folgendermaßen festgelegt: „routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor“. BioCryst folgt somit der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bestimmung des medizinischen Nutzens wird anhand der randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie APeX-2 (NCT03485911) sowie der ebenfalls randomisierten placebokontrollierten supportiven Phase-III-Studie APeX-J (NCT03873116) vorgenommen. Ziel der Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosierungen (110 mg Berotralstat und 150 mg Berotralstat) des Plasma-Kallikrein Inhibitors Berotralstat in der Prävention von Attacken bei Patienten ≥ 12 Jahren mit hereditärem Angioödem (hereditary angioedema, HAE).

Die dargestellte empirische Evidenz beruht auf den Ergebnissen einer Meta-Analyse der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten und parallelen Phase-III-Studien APeX-2 und APeX-J.

Die Studien bestehen jeweils aus drei Teilen:

- Teil 1: Verblindete kontrollierte Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und bestätigte HAE-Attacken), Tag 1 bis Tag 168 (Woche 24); randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT)-Phase
- Teil 2: Verblindete Evaluierung der Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen und bestätigte HAE-Attacken), Woche 24 bis Woche 48 (APeX-2) bzw. Woche 52 (APeX-J)
- Offene Langzeitevaluierung der Sicherheit von Berotralstat (Tagebuchaufzeichnungen), Woche 48 bis Woche 96 (APeX-2) bzw. Woche 52 bis Woche 104 (APeX-J)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Patienten wurden für den Teil 1 im Verhältnis 1:1:1 verblindet auf die Behandlungsarme Berotralstat 110 mg (APeX-2: 41 Patienten; APeX-J: 6 Patienten), Berotralstat 150 mg (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 7 Patienten) und Placebo (APeX-2: 40 Patienten; APeX-J: 6 Patienten) randomisiert. Beginnend mit Teil 2 wurden die Patienten des Placebo-Arms in einer zweiten Randomisierung im Verhältnis 1:1 verblindet auf die beiden Therapiearme Berotralstat 110 mg und Berotralstat 150 mg verteilt. Bereits in Teil 1 mit Berotralstat behandelte Patienten erhielten weiterhin dieselbe Dosierung wie in Teil 1. Der Teil 3 wurde als Langzeitevaluierung der Sicherheit von Berotralstat als offene Studie fortgeführt, in deren Rahmen alle Patienten die zulassungsrelevante Dosierung von 150 mg Berotralstat erhielten. Für dieses Dossier relevant ist jeweils die 24-wöchige RCT-Phase (Teil 1) der Studien APeX-2 und APeX-J der Dosierung 150 mg. Die Dosierung Berotralstat 110 mg ist nicht Bestandteil der europäischen Zulassung, es wird daher auf eine weitere Darstellung der Ergebnisse des Berotralstat 110 mg-Arms innerhalb dieses Dokuments verzichtet.

Da im Rahmen der Studien APeX-2 und APeX-J kein Vergleich gegenüber der durch den G-BA bestimmten zVT Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor, C1-INH) durchgeführt wurde, hat BioCryst eine systematische Recherche nach für einen indirekten Vergleich mit der Meta-Analyse der Studien APeX-2 und APeX-J in Frage kommenden Studien zur zVT durchgeführt, um Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen von Berotralstat zu ermöglichen. Keine der bei der Recherche initial identifizierten Studien mit der vom G-BA bestimmten zVT bietet eine hinreichende Ähnlichkeit mit den Phase-III-Studien APeX-2 und APeX-J mit Berotralstat in Bezug auf Studiendesign, Endpunkterhebung und Vergleichstherapie. So wurden die Studien zur zVT C1-INH beispielsweise mit einem Cross-Over-Design durchgeführt, während die Studien APeX-2 und APeX-J ein paralleles Design aufwiesen. Die Auswertung des primären Endpunktes der HAE-Attackenrate erfolgte in den Studien zur zVT C1-INH intraindividuell, in dem die Ergebnisse des Patienten unter Behandlung mit C1-INH mit denjenigen während der Behandlung mit Placebo verglichen wurden. Das parallele Design der Studien APeX-2 und APeX-J ließ hingegen einen direkten Vergleich der parallel verlaufenden Gruppen zu. Auch hinsichtlich des Vergleichsarms Placebo gab es zwischen den Studien konzeptionelle Unterschiede: Im Rahmen der Studien APeX-2 und APeX-J mussten Patienten ggf. vorher verwendete prophylaktische Begleitmedikationen vor Studieneinschluss absetzen, in den Studien zur zVT C1-INH durften Patienten diese parallel zu der Studienmedikation weiterhin verwenden. Zusammengefasst konnten keine für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien identifiziert werden, so dass der Zusatznutzen für Berotralstat als nicht belegt einzustufen ist. Für die Beurteilung des medizinischen Nutzens wird auf die Meta-Analyse der Studien APeX-2 und APeX-J zurückgegriffen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zusammenfassend dargestellt.

Mortalität

Es traten bisher keine Todesfälle innerhalb der Studien APeX-2 und APeX-J auf.

Morbidität

HAE-Attackenrate

Der primäre Endpunkt der Studien APeX-2 und APeX-J war jeweils die Rate der bestätigten HAE-Attacken (Attacken/Monat). Hierbei handelt es sich um die durch den Patienten in einem elektronischen Tagebuch (electronic diary, eDiary) dokumentierten und durch einen Prüfarzt (APeX-2) bzw. unabhängigen Experten (APeX-J) verifizierten Attacken. Eine Attacke wurde nur als solche eingestuft, wenn entsprechende Schwellungen vorlagen. Neben sichtbaren Schwellungen zählten hierzu auch Symptome der abdominalen Region sowie potenziell tödliche Schwellungen des Mund- und Rachenraums (laryngeale Attacken). Es zeigte sich bei einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat in beiden Studien eine statistisch signifikant geringere Rate (APeX-2 Rate Ratio: 0,56; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]: [0,41; 0,78]; $p < 0,001$; APeX-J Rate Ratio: 0,51; 95 %-KI: [0,33; 0,79]; $p < 0,003$) an bestätigten HAE-Attacken pro Monat im Vergleich zu Placebo. Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden Studien bestätigt das Ergebnis der Einzelstudien (Rate Ratio: 0,54; 95 %-KI: [0,42; 0,70]; $p < 0,001$). Als Sensitivitätsanalyse wurde jeweils die Rate der im eDiary eingetragenen patientenberichteten HAE-Attacken untersucht. Diese bestätigt die Ergebnisse der Auswertung der bestätigten HAE-Attacken.

Anteil der Ansprecher

Zusätzlich wurde der Anteil der Ansprecher (definiert als eine relative Reduktion von Baseline in der adjustierten bestätigten monatlichen Rate an HAE-Attacken um mindestens 50 %, 70 % bzw. 90 %) berechnet und dargestellt. Im jeweiligen Studienprotokoll *a priori* festgelegt war die relative Reduktion der monatlichen Rate an HAE-Attacken um ≥ 50 %. Die relativen Reduktionen der Ansprecherate um ≥ 70 % und ≥ 90 % wurden *post-hoc* analysiert und werden ergänzend dargestellt. Bei der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat erreichte in der Studie APeX-2 ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten eine relative Reduktion der monatlichen Rate an HAE-Attacken um ≥ 50 % als unter Placebo (57,5 vs. 25,0 %; relatives Risiko [RR]: 2,243; 95 %-KI: [1,234; 4,075]; $p = 0,008$). In der Studie APeX-J zeigte ein noch höherer Anteil an Patienten eine relative Reduktion der monatlichen Rate an HAE-Attacken um ≥ 50 % (RR: 7,875; 95 %-KI: [0,508; 121,960]; $p = 0,140$). Aufgrund der geringen Patientengröße der Studie APeX-J war dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant. In der meta-analytischen Zusammenfassung zeigte sich in Folge jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Berotralstat (RR: 2,37; 95 %-KI: [1,32; 4,26]; $p = 0,004$). Bei einer relativen Reduktion der monatlichen Rate an HAE-Attacken um ≥ 70 % zeigte sich ein ähnliches Bild. Bei der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat in der Studie APeX-2 gab es ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Berotralstat im Vergleich zu Placebo (50,0 vs. 15,0 %; RR: 3,250; 95 %-KI: [1,462; 7,223]; $p = 0,004$). In der Studie APeX-J war der Anteil unter Berotralstat numerisch zwar größer, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (28,6 vs. 0 %; RR: 4,375; 95 %-KI: [0,250; 76,540]; $p = 0,312$). In der Meta-Analyse war der Unterschied statistisch signifikant (RR: 3,32; 95 %-KI: [1,54; 7,17]; $p = 0,002$). Für die relative Reduktion der monatlichen Rate an HAE-Attacken um ≥ 90 % ergab sich in der Studie APeX-2 ebenfalls ein deutlicher Vorteil für Berotralstat gegenüber

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Placebo (22,5 vs. 7,5 %; RR: 2,925; 95 %-KI: [0,855; 10,007]; $p = 0,087$). In der Studie APeX-J war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Über beide Studien hinweg zeigte sich in der Meta-Analyse eine höhere, aber nicht statistisch signifikante Chance einer Reduktion von bestätigten HAE-Attacken um mindestens 90 % bei einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo (RR: 2,61; 95 %-KI: [0,81; 8,39]; $p = 0,1085$).

Moderate oder schwere bestätigte HAE-Attacken

Die Rate von moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken basiert auf der Rate von bestätigten HAE-Attacken und den entsprechenden Eintragungen des Patienten zur Schwere der jeweiligen Attacke im eDiary. Es ergibt sich bei der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo innerhalb der Studie APeX-2 eine statistisch signifikant geringere Rate an moderaten oder schweren bestätigten HAE-Attacken pro Monat (Rate Ratio: 0,61; 95 %-KI: [0,40; 0,93]; $p = 0,021$). In der Studie APeX-J ist kein statistisch signifikanter Vorteil erkennbar. Basierend auf der Meta-Analyse lässt sich ein Vorteil für Berotralstat erkennen, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (Rate Ratio: 0,73; 95 %-KI: [0,51; 1,05]; $p = 0,0875$).

Bestätigte HAE-Attacken nach anatomischer Lage

Die bei HAE-Attacken auftretenden Schwellungen können sehr unterschiedlicher Natur sein. Hierzu gehören sehr schmerzhafte innere Schwellungen der abdominalen Region oder massive Schwellungen in der Peripherie. Lebensbedrohlich können laryngeale Attacken sein, welche auch die häufigste krankheitsbedingte Todesursache bei HAE-Patienten sind. Die Rate der bestätigten HAE-Attacken nach anatomischer Lage basiert auf der Rate der bestätigten HAE-Attacken sowie den entsprechend im eDiary dokumentierten Symptomen. Eine prophylaktische Therapie mit Berotralstat führte in der Studie APeX-2 (Rate Ratio: 0,42; 95 %-KI: [0,28; 0,64]; $p < 0,001$) zu einer statistisch signifikant geringeren Rate an peripheren Attacken im Vergleich zu Placebo. Auch in der Studie APeX-J führt eine prophylaktische Therapie mit Berotralstat zu einer vergleichbar geringeren Rate an peripheren Attacken im Vergleich zu Placebo, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (Rate Ratio: 0,44; 95 %-KI: [0,17; 1,12]; $p = 0,086$). In der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio: 0,42; 95 %-KI: [0,29; 0,62]; $p < 0,001$). *Post-hoc* wurden laryngeale Attacken als solche Attacken definiert, welche mindestens eines der folgenden Symptome aufwiesen: sichtbare Schwellung des Mundes, Zunge und oder Lippen; „Kloß im Hals“ (Engegefühl); Schluckbeschwerden; Veränderung der Sprache; Atemschwierigkeiten. Die prophylaktische Therapie mit Berotralstat reduzierte innerhalb der Studie APeX-2 die Rate an laryngealen Attacken statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo (Rate Ratio: 0,39; 95 %-KI: [0,16; 0,97]; $p = 0,044$). In der Studie APeX-J traten insgesamt zu wenige laryngeale Attacken auf, weshalb hier weder eine statistische Analyse der Einzelstudie noch eine meta-analytische Zusammenfassung beider Studien möglich war.

Akute Behandlungen

Die akute Behandlung einer HAE-Attacke war definiert als die Verwendung einer für die Behandlung von akuten HAE-Attacken durch die lokalen Behörden zugelassenen Medikation. In beiden Studien zeigte sich sowohl bei der Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (APeX-2 Rate Ratio: 0,52; 95 %-KI: [0,34; 0,78]; $p = 0,002$; APeX-J Rate Ratio: 0,42; 95 %-KI: [0,24; 0,74]; $p = 0,003$), als auch bei der Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken in Dosen/Monat (APeX-2 Rate Ratio: 0,47; 95 %-KI: [0,30; 0,73]; $p < 0,001$; APeX-J: Rate Ratio: 0,49; 95 %-KI: [0,30; 0,80]; $p = 0,004$) bei der prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat jeweils eine statistisch signifikant geringere Rate im Vergleich zu Placebo. Auch in der meta-analytischen Zusammenfassung beider Studien bestätigt sich der statistisch signifikante Effekt für die Rate der bestätigten HAE-Attacken, welche eine akute Behandlung erfordern (Rate Ratio: 0,48; 95 %-KI: [0,35; 0,67]; $p < 0,001$) und für die Rate an akuten Behandlungen bei bestätigten HAE-Attacken in Dosen/Monat (Rate Ratio: 0,48; 95 %-KI: [0,34; 0,67]; $p < 0,001$).

Angioödemsymptome

Die Anzahl der Tage mit Angioödemsymptomen ist die Summe der Tage in der randomisierten kontrollierten Phase an denen während einer bestätigten HAE-Attacke mindestens ein Symptom dokumentiert wurde. Patienten, welche prophylaktisch mit Berotralstat behandelt wurden, hatten in der Studie APeX-2 im Mittel an etwa 10 Tagen weniger Angioödemsymptome im Vergleich zu Placebo (Mittelwert [MW] [Standardabweichung (standard deviation, SD)]: 19,4 [21,50] vs. MW [SD]: 29,2 [24,29]). In der Studie APeX-J betrug der Unterschied im Mittel etwa 35 Tage (MW [SD]: 16,6 [15,86] vs. MW [SD]: 41,5 [26,46]). Der Unterschied war in der Studie APeX-2 statistisch signifikant zugunsten der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat gegenüber Placebo (Least Squares Mean Difference [LS MD]: -0,078; 95 %-KI: [-0,135; -0,020]; $p = 0,009$). In der Studie APeX-J war dieser Unterschied aufgrund der geringen Patientenzahl nicht statistisch signifikant (LS MD: -0,127; 95 %-KI: [-0,259; 0,005]; $p = 0,058$). In der meta-analytischen Zusammenfassung ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für eine prophylaktische Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo (LS MD: -0,09; 95 %-KI: [0,14; -0,03]; $p = 0,001$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Ableitung des medizinischen Nutzens basierend auf den Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird der im Studienprotokoll *a priori* festgelegte Zeitpunkt der Veränderung von Baseline zu Woche 24 (Ende der randomisierten kontrollierten Phase) dargestellt.

Der Angioedema-Quality of Life (AE-QoL) ist ein validierter und reliabler Fragebogen, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit wiederholt auftretenden Angioödemem zu erfassen. Der AE-QoL besteht aus einem Gesamtscore und 4 Domänen: Funktionsfähigkeit, Erschöpfung/Gemütslage, Angst/Schamgefühl und Ernährung. In beiden Studien erreichte eine vergleichbare Anzahl an Patienten den minimalen klinisch relevanten Unterschied (Minimal Clinically Important Difference, MCID) von 6 Punkten. Sowohl im Gesamtscore als auch über

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die einzelnen Domänen hinweg zeigte sich in den Studien APeX-2 und APeX-J eine Verbesserung gegenüber Baseline. Innerhalb der Studie APeX-J war dies für den Score der Domäne Angst/Schamgefühl statistisch signifikant zugunsten einer prophylaktischen Behandlung von Berotralstat gegenüber Placebo (LS MD: -28,21; 95 %-KI: [-53,57; -2,86]; $p = 0,033$). Für den Score der Domäne Funktionsfähigkeit war aufgrund des homogenen und gleichgerichteten Effektes in der Meta-Analyse der Studien APeX-2 und APeX-J der Unterschied insgesamt statistisch signifikant vorteilhaft für eine prophylaktische Behandlung mit Berotralstat gegenüber Placebo (LS MD: -9,64; 95 %-KI: [-18,60; -0,68]; $p = 0,035$).

Der Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) erfasst die Zufriedenheit eines Patienten mit seiner bzw. ihrer Medikation. Der TSQM besteht aus 14 Items von denen 13 Items aus 3 spezifischen Skalen stammen (Wirksamkeit; Nebenwirkungen; Anwenderfreundlichkeit) sowie einer Skala für die allgemeine Zufriedenheit (Score für die Gesamtzufriedenheit). Für den Score der Gesamtzufriedenheit zeigt sich in der Studie APeX-2 eine statistisch signifikante Veränderung von Baseline zu Woche 24 zugunsten der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat gegenüber Placebo (LS MD: 19,2; 95 %-KI: [3,8; 34,5]; $p = 0,015$). In der Studie APeX-J war dieser Effekt numerisch noch deutlicher (LS MD: 22,2; 95 %-KI: [-23,0; 67,3]; $p = 0,301$) jedoch nicht statistisch signifikant. Für den Score der Domäne Wirksamkeit konnte in der Studie APeX-2 eine statistisch signifikante Veränderung von Baseline zu Woche 24 zugunsten der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat gegenüber Placebo (LS MD: 19,1; 95 %-KI: [3,7; 34,6]; $p = 0,016$) beobachtet werden. In der Studie APeX-J war diese Veränderung nicht statistisch signifikant. Zusammenfassend ergibt sich in der Meta-Analyse der beiden Studien sowohl für den Score für die Gesamtzufriedenheit (LS MD: 19,51; 95 %-KI: [4,98; 34,04]; $p = 0,009$) als auch für den Score der Domäne Wirksamkeit (LS MD: 15,55; 95 %-KI: [1,44; 29,66]; $p = 0,031$) eine statistische signifikante und vorteilhafte Veränderung im Vergleich zu Baseline für eine prophylaktische Behandlung mit Berotralstat gegenüber Placebo.

Sicherheit

Die Anwendung von Berotralstat war mit einer allgemein guten Verträglichkeit verbunden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) bei der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo. Am häufigsten wurden in beiden Studien Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, gefolgt von Infektionen und parasitären Erkrankungen beobachtet. Das Auftreten von UE innerhalb dieser Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) befand sich bei der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat auf dem gleichen Niveau wie bei Placebo. Das häufigste UE nach Preferred Term (PT) war Nasopharyngitis, auch hier bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bei der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo. Bei milden UE zeigte sich in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen innerhalb der Studie APeX-2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat. Auch bei schweren UE konnten weder bei der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat (APeX-2: 1 Fall; APeX-J: kein Fall) noch bei Placebo (APeX-2: 4 Fälle; APeX-J: 1 Fall) statistisch signifikante Unterschiede beobachtet werden. Auch bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ereignisse (SUE) zeigte sich die allgemein gute Verträglichkeit. Unter der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat trat in keiner der beiden Studien ein SUE auf, während innerhalb der Studie APeX-2 unter Placebo 3 SUE und in der APeX-J unter Placebo keine Fälle auftraten. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Das gute Sicherheitsprofil von Berotralstat wird insgesamt durch die geringe Anzahl an Therapieabbrüchen aufgrund von UE bestätigt. Es kam unter Berotralstat zu einem Therapieabbruch aufgrund eines UE innerhalb der Studie APeX-2, während in der Studie APeX-J keiner der mit Berotralstat behandelten Patienten die Therapie aufgrund von UE abbrach. Unter Placebo kam es in den Studien APeX-2 und APeX-J zu je einem Therapieabbruch aufgrund eines UE

Schlussfolgerungen zum medizinischen Nutzen

Mit Berotralstat wird erstmals beim HAE eine statistisch signifikante Reduktion in der Attackenrate auch mit Hilfe einer einmal täglich anzuwendenden oralen Langzeit-Prophylaxe erreicht. Dies war bisher nur mittels injizierbarer Arzneimittel möglich. Insbesondere wird die Rate an HAE-Attacken, die einer akuten Behandlung bedurften, gesenkt. Von den potenziell lebensbedrohlichen laryngealen Attacken traten insgesamt nur wenige derartige Attacken auf. Innerhalb der Studie APeX-2 wurden diese Art der mit einer hohen psychischen und physischen Belastung verbundenen HAE-Attacken dennoch statistisch signifikant gesenkt. In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich ebenfalls Vorteile. So ist beispielsweise beim spezifisch zur Beurteilung der Lebensqualität bei Angioödemem entwickelten und validierten Fragebogen AE-QoL sowohl im Gesamtscore als auch in allen Subscores, insbesondere beim Score der Domäne Funktionsfähigkeit, eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline bei einer Prophylaxe mit Berotralstat zu erkennen. Zudem zeigte Berotralstat eine allgemein gute Verträglichkeit bei gutem Sicherheitsprofil.

Insgesamt illustrieren die vorliegenden Daten den medizinischen Nutzen von Berotralstat für die untersuchte Population der Patienten mit HAE ab 12 Jahren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Da keine vergleichenden Daten gegenüber der zVT C1-INH vorliegen, wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

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

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

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

Bei Angioödemem handelt es sich um akut auftretende lokalisierte Schwellungen, die ein bis drei (maximal sieben) Tage andauern und in unregelmäßigen Abständen rezidivieren können. Beim HAE handelt es sich um durch Bradykinin vermittelte Angioödeme, die für eine Therapie mit Antihistaminika nicht zugänglich sind. Auslöser des HAE ist üblicherweise ein Mangel an (funktionalem) C1-INH, welcher durch eine Veränderung des für C1-INH kodierenden Gens – das SERPING-1 (Serpin Family G Member 1)-Gen – entsteht. Bei C1-INH handelt es sich um einen wichtigen Regler des Kontaktaktivierungssystems. Fehlt C1-INH oder liegt nur in dysfunktionaler Form vor, entsteht vermehrt Bradykinin, wodurch es zu einer Vasodilatation und erhöhter Permeabilität der Kapillaren kommt. Hierüber tritt vermehrt intravasale Flüssigkeit ins Gewebe aus und es kommt zu den für eine HAE-Attacke typischen Schwellungen bzw. Ödemen und den damit assoziierten Schmerzen, die so vernichtend sein können, dass sie qualitativ mit Geburtsschmerzen verglichen werden oder zu Fehldiagnosen einer Appendizitis oder eines akuten Abdomens im Fall gastrointestinaler Attacken führen können.

In der Literatur wird über drei verschiedene Typen des HAE (Typ I, Typ II und Typ III) berichtet:

- HAE Typ I: ausgelöst durch Mutation des SERPING-1-Gens, vollständiges Fehlen des Gens; keine Bildung von C1-INH;
- HAE Typ II: ausgelöst durch Mutation des SERPING-1-Gens, Vorliegen eines abnormalen Gens; Bildung von dysfunktionalem C1-INH;
- HAE Typ III: genetische Ursache noch nicht vollständig aufgeklärt; Bildung von funktionalem C1-INH.

Typ I und Typ II werden zusammenfassend auch als HAE aufgrund eines C1-INH-Mangels beschrieben, während Typ III als HAE mit normalem C1-INH bezeichnet wird. Bis heute haben alle prospektiven klinischen Studien zu HAE – einschließlich denjenigen für Berotralstat – ausschließlich Patienten mit HAE aufgrund eines C1-INH-Mangels (d. h. mit HAE Typ I oder Typ II) eingeschlossen. In Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu Berotralstat wird auch darauf hingewiesen, dass keine Daten für Patienten mit HAE Typ III (HAE-Patienten mit normaler Aktivität des C1-INH) vorliegen. Die weiteren Ausführungen beschränken sich daher auf HAE Typ I und Typ II, welche auch die gegenständlichen Ausprägungen der Erkrankung in den relevanten Leitlinien (deutsche S1-Leitlinie „Leitlinie: Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel“ sowie die internationale Leitlinie der World Allergy Organization [WAO] und der European Academy of Allergy and Clinical Immunology [EAACI]) sind.

Prinzipiell können durch HAE ausgelöste Angioödeme (auch als HAE-Attacken bezeichnet) in allen Körperregionen auftreten. Manifestationsorgane der Erkrankung sind Haut, Gastrointestinaltrakt, Zunge, Larynx und Pharynx sowie andere Weichteilorgane. Bei nahezu allen Patienten äußert sie sich über Schwellungen der Haut bzw. des Unterhautzellgewebes. Diese sind vorwiegend im Gesicht, an den Extremitäten sowie im Genitalbereich lokalisiert. Dabei sind diese meistens mit einem Spannungsgefühl assoziiert, welches bei schweren Ausprägungen auch zu teils starken Schmerzen und/oder Brennen und an den Extremitäten zu Beweglichkeitseinschränkungen bis hin zur Nicht-Ausführbarkeit normaler täglicher Aktivitäten führen kann.

Betreffen die HAE-Attacken den Gastrointestinaltrakt, zeigt sich dies häufig in Form von krampfartigen Abdominalschmerzen. Oft werden diese von Übelkeit und Erbrechen begleitet; als weiteres Begleitsymptom entwickelt sich bei einigen Patienten eine Aszites sowie wässriger Durchfall. Die abdominellen Attacken sind oft besonders schmerzhaft – hier wird häufig zum Vergleich mit Geburtsschmerzen gegriffen, um den Schmerz qualitativ zu beschreiben – und können zu unnötigen chirurgischen Eingriffen aufgrund einer Fehldiagnose eines akuten Abdomens oder einer Appendizitis führen, wenn das HAE nicht als zugrunde liegende Ursache erkannt wird.

Eine weitere mögliche Lokalisierung der HAE-Attacken stellt der Kehlkopf (Larynx) dar. Larynxödeme zeichnen sich dadurch aus, dass sie im schlimmsten Fall zum Ersticken führen, wodurch sie auch die häufigste krankheitsbedingte Todesursache bei HAE-Patienten darstellen. Larynxödeme werden zum Teil durch physikalische Reize von Mundhöhle bzw. Speiseröhre ausgelöst wie sie z. B. im Rahmen von Zahnoperationen/-extraktionen oder Tonsillektomien auftreten können, wobei das Auftreten auch noch bis zu 24 Stunden nach der entsprechenden Intervention erfolgen kann. Patienten mit einem Larynxödem sind aufgrund der drohenden Erstickungsgefahr immer als Notfall einzustufen und müssen unverzüglich im nächstgelegenen Krankenhaus entsprechend medizinisch betreut und überwacht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das HAE zeichnet sich durch eine große Unplanbarkeit aufgrund des spontanen Auftretens der HAE-Attacken aus. Dies ist einer der Faktoren, der dazu beiträgt, dass die Lebensqualität der HAE-Patienten stark eingeschränkt ist. Ein anderer Grund hierfür ist der Einfluss der HAE-Attacken auf das tägliche Leben der Patienten sowie deren psychisches Wohlbefinden. Eines der Therapieziele bei HAE-Patienten ist die Normalisierung ihrer Lebensqualität. Im Rahmen der HAE Burden of Illness Study in Europe (HAE-BOIS-Europe; durchgeführt in Spanien, Dänemark und Deutschland) konnte gezeigt werden, dass die Lokalisation der HAE-Attacke keinen signifikanten Einfluss auf die täglichen Aktivitäten der Patienten hat und es für die Patienten somit zumindest in dieser Hinsicht keine Rolle spielt, wo die HAE-Attacke auftritt. Für die potenzielle Fatalität der HAE-Attacken gilt jedoch nach wie vor, dass diese primär bei laryngealen Attacken besteht. Es gibt jedoch einen Zusammenhang zwischen dem berichteten Schweregrad des Schmerzes und dem Einfluss auf die täglichen Aktivitäten: Schmerzhaftere HAE-Attacken schränken die täglichen Aktivitäten sehr stark ein. Dabei können die Einschränkungen so stark sein, dass die Patienten einer normalen Tagesgestaltung gar nicht mehr nachgehen können und/oder Hilfe durch ihre Angehörigen benötigen. Für alle befragten Patienten stellte das Risiko der Weitergabe der Erkrankung an ihre Kinder die größte Angst dar. Somit beeinflusst die Erkrankung auch die Familienplanung der Patienten, insbesondere weibliche HAE-Patienten sind hiervon betroffen. Außerdem konnte festgestellt werden, dass die mit dem Auftreten der HAE-Attacken verbundene Unsicherheit bei den betroffenen Patienten starke Angstgefühle auslösen kann. Der genetische Anteil der Erkrankung sowie die unvorhersagbare Ausprägung der HAE-Attacken und die Limitationen, welche die Patienten und ihre Angehörigen in Bezug auf Beruf bzw. Schule erleben, tragen zu der lebenslangen Belastung der Patienten und ihrer Angehörigen durch die Erkrankung bei.

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

Hinsichtlich der medikamentösen Therapie des HAE stehen zwei verschiedene therapeutische Ansätze zur Auswahl: die Behandlung akuter HAE-Attacken mit Bedarfsmedikation oder die Routineprophylaxe mit dem Ziel der Vermeidung von HAE-Attacken. Prinzipiell sollen aber alle Patienten eine Bedarfsmedikation erhalten, um im Falle von HAE-Attacken diese idealerweise direkt selbst anwenden zu können, da auch bei Erhalt einer Routineprophylaxe noch HAE-Attacken auftreten können. Da es sich bei Berotralstat um ein Arzneimittel zur Routineprophylaxe handelt, fokussieren sich die weiteren Ausführungen darauf.

Die aktuell zur Verfügung stehenden Optionen für die Langzeitprophylaxe sind derzeit vorwiegend auf intravenös oder subkutan zu injizierende Arzneimittel beschränkt. Es gibt zwar zugelassene (Tranexamsäure) oder off-label eingesetzte (attenuierte Androgene, Gestagene) orale Arzneimittel, deren Anwendung jedoch entweder nicht empfohlen wird und/oder die aufgrund der zum Teil gravierenden Nebenwirkungen oder nicht hinreichend belegter Wirksamkeit kritisch zu hinterfragen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die von der WAO/EAACI Leitlinie als präferierte Langzeitprophylaxe genannten C1-Esterase-Inhibitoren müssen von den Patienten entweder intravenös oder subkutan injiziert werden. Während ihnen insgesamt eine gute Wirksamkeit beschieden wird, konnte jedoch bei einem Teil der Patienten beobachtet werden, dass bei häufiger Injektion von C1-Esterase-Inhibitoren eine paradoxe Zunahme der Krankheitsaktivität einschließlich einer Zunahme der Anzahl an HAE-Attacken und dem Auftreten sich rasch entwickelnder Attacken an verschiedenen Körperstellen zur selben Zeit. Die Nebenwirkungen der Therapie sind vorwiegend auf lokale Reaktionen an der Einstichstelle sowie Überempfindlichkeit begrenzt, jedoch müssen bei Cinryze[®] Patienten mit bekannten Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse engmaschig überwacht werden. Gemäß Fachinformation müssen sowohl Cinryze[®] als auch Berinert[®] 2000/3000 alle drei oder vier Tage intravenös injiziert werden.

Da die C1-Esterase-Inhibitoren aus menschlichem Plasma gewonnen werden, unterliegen diese Arzneimittel der Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz und es besteht ein gewisses Risiko für die Möglichkeit der Übertragung von infektiösen Erregern durch die Anwendung dieser Arzneimittel. Dies trifft auch für bisher unbekannt oder neu auftretende Erreger zu. Da für die Herstellung die Spende von Plasma notwendig ist, kann es bei diesen Arzneimitteln auch zu Lieferengpässen aufgrund der Nichtverfügbarkeit des Ausgangsmaterials kommen.

Die Rolle der attenuierten Androgene für die Langzeitprophylaxe von HAE-Attacken wird zunehmend geringer. Dies liegt vorwiegend in den zum Teil gravierenden Nebenwirkungen, die auf der anabolen Wirkung der Androgene beruht. So kommt es unter anderem zu Gewichtszunahme, Menstruationsstörungen, Vermännlichung bei Frauen, Hepatotoxizität, Stimmungsschwankungen und Depression, um nur einige Nebenwirkungen zu nennen. Auch sprechen nicht alle Patienten auf die Behandlung an und bei einigen Patienten lässt die Wirkung im Laufe der Jahre nach. Es ist davon auszugehen, dass die Relevanz der attenuierten Androgene aufgrund der Entwicklungen im Bereich der Langzeitprophylaxe insbesondere bezüglich anderer oral anzuwendender Substanzen wie Berotralstat zukünftig noch weiter abnehmen wird.

Die Relevanz der Gestagene wird als noch geringer als die der attenuierten Androgenen eingeordnet und ist auf die Anwendung bei Frauen begrenzt. Die WAO/EAACI Leitlinie geht auch beispielsweise überhaupt nicht auf die Anwendung von Gestagenen ein. Auch Gestagene sind als Geschlechtshormone mit diversen Nebenwirkungen assoziiert wie z. B. Gewichtszunahme und Menstruationsstörungen.

Für Tranexamsäure gibt es eine eindeutige Nicht-Empfehlung in der WAO/EAACI Leitlinie und auch die S1-Leitlinie ordnet Tranexamsäure von der Effektivität her analog zu den Gestagenen hinter den C1-Esterase-Inhibitoren und attenuierten Androgenen ein. Es bestehen diverse Kontraindikationen für die Anwendung wie z. B. akute Thrombose oder thromboembolische Erkrankungen, Niereninsuffizienz oder Schwangerschaft. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassen Kopfschmerzen und thromboembolische Ereignisse.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lanadelumab wird laut Fachinformation zunächst alle zwei Wochen subkutan appliziert, bei Patienten mit Attackenfreiheit unter der Behandlung kann eine Verlängerung des Dosierungsintervalls auf alle vier Wochen erwogen werden. Als häufige Nebenwirkungen werden Überempfindlichkeitsreaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Ausschlag und Myalgie genannt. Die hinsichtlich der Wirksamkeit verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass Lanadelumab eine Alternative zu den C1-Esterase-Inhibitoren darstellen könnte.

Bei Berotralstat handelt es sich um ein sogenanntes „small molecule“ durch dessen geringe Größe die Bereitstellung in Form eines oralen Präparates möglich ist. Hierbei war es insbesondere wichtig, das Molekül derart zu gestalten, dass spezifisch Plasmakallikrein inhibiert wird. Die besondere Herausforderung bestand darin, dass Plasmakallikrein strukturell sehr eng mit anderen Enzymen derselben Enzymfamilie, den sogenannten Serin-Proteasen, verwandt ist. Eine unspezifische Hemmung eines anderen Enzyms dieser Familie könnte zu unkontrollierter Blutgerinnung und/oder Blutungen führen.

Berotralstat hat ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil, die meisten Nebenwirkungen beschränken sich auf den Gastrointestinaltrakt und mit Ausnahme einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels gibt es keine weiteren Kontraindikationen. Gemäß Fachinformation erfolgt die Einnahme einmal täglich, wobei die Dosis eine Hartkapsel pro Tag beträgt.

Insgesamt ist festzuhalten, dass mit Berotralstat eine orale Therapiealternative mit gutem Wirk- und Sicherheitsprofil als Langzeitprophylaxe für HAE-Patienten zur Verfügung steht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	233 bis 820 (205 bis 977)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	Erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	Zusatznutzen nicht belegt	233 bis 820 (205 bis 977)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	231.350,77 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	C1-Esterase-Inhibitor (Cinryze®) ^b	Erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	159.608,12 – 212.752,56 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es steht mit Berinert® 2000/3000 ein weiterer C1-Inhibitor zur Verfügung. Da jedoch Cinryze® die wirtschaftlichste Alternative darstellt, wird dieses Arzneimittel stellvertretend für die zVT „C1-Esterase-Inhibitoren“ dargestellt.

HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Gemäß Fachinformation von Berotralstat gelten folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 40 kg beträgt 150 mg Berotralstat einmal täglich. Berotralstat ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen.

Es sind keine Dosisanpassungen notwendig für Patienten über 65 Jahren, Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung sowie Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung. Eine angemessene Überwachung ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung aufgrund des Risikos einer QT-Verlängerung in Erwägung zu ziehen. Bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz und bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung ist die Anwendung von Berotralstat aufgrund des Risikos einer QT-Verlängerung zu vermeiden. Bei Patienten mit unabhängigen Risikofaktoren für eine Verlängerung der QT-Zeit ist die Anwendung von Berotralstat möglichst zu vermeiden oder muss unter angemessener Überwachung erfolgen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Berotralstat bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Berotralstat kann zu einer beliebigen Tageszeit zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

Eine Behandlung ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Berotralstat ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen; es ist eine individuelle Behandlung mit einem für die Akutbehandlung zugelassenen Arzneimittel einzuleiten. Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Berotralstat bei HAE-Patienten mit normaler C1-INH-Aktivität oder bei Patienten mit einem Körpergewicht < 40 kg vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Berotralstat kann die Wirksamkeit oraler hormoneller Kontrazeptiva wie Desogestrel, die CYP2C9 für die Umwandlung des Prodrug in den aktiven Metaboliten benötigen, verringern. Daher sollten Frauen, die zur Verhütung ausschließlich Desogestrel anwenden, zu einer alternativen zuverlässigen Verhütungsmethode wechseln, wie z. B. zu einer Barrieremethode, zu injizierbarem Progesteron oder zu einer kombinierten oralen hormonellen Empfängnisverhütung.

Berotralstat ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren wird eine engmaschige Überwachung auf unerwünschte Ereignisse empfohlen. Die Anwendung von P-gp-Induktoren zusammen mit Berotralstat wird nicht empfohlen.

Berotralstat ist ein moderater Inhibitor von CYP3A4. Für Arzneimittel, die überwiegend über CYP3A4 metabolisiert werden, und insbesondere bei denjenigen mit geringer therapeutischer können Dosisanpassungen erforderlich sein.

Berotralstat ist ein moderater Inhibitor von CYP2D6. Für Arzneimittel, die überwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden, und insbesondere bei denjenigen mit geringer therapeutischer Breite oder bei Arzneimitteln, deren Fachinformation eine therapeutische Überwachung empfiehlt, können Dosisanpassungen erforderlich sein.

Berotralstat ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C9 und kein Inhibitor von CYP2C19. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die überwiegend über CYP2C9 oder CYP2C19 metabolisiert werden, wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Berotralstat ist ein schwacher Inhibitor von P-gp. Für Arzneimittel, die P-gp-Substrate sind, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite oder bei Arzneimitteln, deren Fachinformation eine therapeutische Überwachung empfiehlt, können Dosisanpassungen erforderlich sein.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Berotralstat und mindestens 1 Monat lang nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Berotralstat wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütung anwenden, nicht empfohlen. Die Anwendung von Berotralstat während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Im Fall stillender Mütter muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Berotralstat verzichtet werden soll/die Behandlung mit Berotralstat zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.