



IQWiG-Berichte – Nr. 1200

**Berotrastat  
(hereditäres Angioödem) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-80  
Version: 1.0  
Stand: 13.09.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Berotralstat (hereditäres Angioödem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

08.06.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-80

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Wolfgang Rascher, Kinder- und Jugendklinik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Raphaela Gorris
- Nadia Abu Rajab
- Tatjana Hermanns
- Simone Johner
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Sonja Schiller
- Anke Schulz

### **Schlagwörter**

Berotralsat, Angioödem – Hereditäres, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Berotralsat, Angioedemas – Hereditary, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>5</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>7</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>7</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>8</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>8</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	8
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	8
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	8
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>13</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	13
3.2.2 Verbrauch .....	14
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	14
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	14
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	14
3.2.6 Versorgungsanteile .....	14
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>15</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>15</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>15</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>16</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>17</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>18</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>20</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>22</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>23</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Berotralstat.....	3
Tabelle 3: Berotralstat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Berotralstat.....	5
Tabelle 5: Berotralstat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 7: Berotralstat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	15
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	16
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	17

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAE	hereditäres Angioödem
HAE-BOIS-Europe	HAE Burden of Illness Study in Europe
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
WAO	World Allergy Organization

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Berotralstat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 08.06.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Berotralstat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 08.06.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Berotralstat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Berotralstat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems <sup>b</sup> (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren <sup>c</sup>	Eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Berotralstat nur Patientinnen und Patienten mit HAE von Typ I oder Typ II umfasst. c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

#### Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens von Berotralstat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Der pU legt darüber hinaus auch keinerlei Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Berotralstat zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des HAE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen somit keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Berotralstat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Berotralstat.

Tabelle 3: Berotralstat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems <sup>b</sup> (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren <sup>c</sup>	routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Berotralstat nur Patientinnen und Patienten mit HAE von Typ I oder Typ II umfasst. c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Berotralstat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Berotralstat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems <sup>b</sup> (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren <sup>c</sup>	Eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Berotralstat nur Patientinnen und Patienten mit HAE von Typ I oder Typ II umfasst. c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und benennt eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Berotralstat (Stand zum 27.04.2021)
- bibliografische Recherche zu Berotralstat (letzte Suche am 27.04.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Berotralstat (letzte Suche am 27.04.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Berotralstat (letzte Suche am 30.04.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 27.04.2021)

- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 27.04.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 30.04.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Berotralstat (letzte Suche am 28.06.2021), Suchstrategien siehe Anhang A.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante RCT für die Bewertung des Zusatznutzens von Berotralstat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

### **Vom pU vorgelegte Evidenz**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Berotralstat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU keine direkt vergleichende RCT. Zur Darstellung des medizinischen Nutzens zieht er jedoch die beiden im Anwendungsgebiet durchgeführten placebokontrollierten Zulassungsstudien APeX-2 [3] und APeX-J [4] heran. Aus diesen leitet er folgerichtig aber keinen Zusatznutzen ab. Der pU gibt an, vor dem Hintergrund der beiden Studien eine systematische Recherche für einen indirekten Vergleich zwischen Berotralstat und der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Placebo durchzuführen. Aus dieser Recherche identifiziert der pU nach eigenen Angaben zunächst 2 RCTs, die er jedoch nach der Bewertung von Studiendesign, Endpunkterhebung und Vergleichstherapie als nicht geeignet einschätzt. Der pU gibt an, aus diesem Grund auf eine Darstellung eines indirekten Vergleichs zu verzichten. Einen Zusatznutzen von Berotralstat sieht der pU somit insgesamt als nicht belegt an.

Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar. Bei den Studien APeX-2 und APeX-J handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien, die eine routinemäßige Prophylaxe mit Berotralstat im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit klinisch diagnostiziertem HAE vom Typ I oder Typ II untersuchen. In beiden Studien war gemäß Ausschlusskriterien die Verwendung von C1-Esterase-Inhibitor für die Prophylaxe von HAE-Attacken innerhalb von 14 Tagen vor dem Screening oder der Beginn einer Behandlung während der Studie verboten. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie einer routinemäßigen Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor im Placeboarm beider Studien nicht umgesetzt. Die Studien sind damit übereinstimmend mit der Einschätzung des pU nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Berotralstat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Berotralstat zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des HAE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Berotralstat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Berotralstat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Berotralstat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems <sup>b</sup> (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren <sup>c</sup>	routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Berotralstat nur Patientinnen und Patienten mit HAE von Typ I oder Typ II umfasst. c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung des HAE stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [5]. Demnach wird Berotralstat angewendet bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des HAE.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis der Angaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet nur diejenigen Patientinnen und Patienten umfasst sind, bei denen ein HAE vom Typ I oder Typ II vorliegt.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU deckt Berotralstat einen therapeutischen Bedarf, da hiermit eine orale Therapiealternative mit gutem Wirk- und Sicherheitsprofil als Langzeitprophylaxe für Patientinnen und Patienten mit HAE zur Verfügung steht.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 6 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl <sup>a</sup> )
1	Geschätzter Bevölkerungsstand Deutschlands im Jahr 2019	-	83 166 711 Personen
2	Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland	1,5–1,9 pro 100 000	1248–1578 <sup>b</sup>
3	Patientinnen und Patienten mit HAE in der GKV	88,11 % <sup>c</sup>	1099–1390
4	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in der GKV, bei denen ein HAE vorliegt	89,0 % <sup>c</sup>	978 <sup>d</sup> –1320
5	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in der GKV, für die eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt	21,0 %–74,0 %	205–977

a. sofern nicht anders angegeben  
 b. Die Untergrenze der Spanne basiert auf Angaben eines Reviews von Aygören-Pürsün [6], die Obergrenze auf HAE indizierten Verordnungen in einer Routinedatenanalyse.  
 c. Die Angabe gilt ausschließlich für die Untergrenze.  
 d. Die Angabe basiert auf eigenen Berechnungen auf Basis der Angaben des pU.  
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Schritt 1: Geschätzter Bevölkerungsstand Deutschlands im Jahr 2019

Der pU zieht die vom Statistischen Bundesamt geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden 83 166 711 Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 30.12.2019 [7] heran.

### Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland

#### *Untere Grenze*

Der pU nennt Quellen mit Angaben zu geschätzten Prävalenzraten von HAE in mehreren Ländern [6,8,9] aus den Jahren 2000 bis 2018, wobei laut pU keine Daten aus Deutschland zur Verfügung stehen.

Zur Berechnung der unteren Grenze einer Spanne zieht der pU schließlich ein Review von Aygören-Pürsün et al. aus dem Jahr 2018 [6] heran, in welchem Prävalenzraten zum HAE aus Dänemark, Griechenland, Italien, Norwegen, Schweden und Spanien dargestellt werden. Auf Basis der Angaben dieser einzelnen populationsbasierten epidemiologischen Untersuchungen, wird in dem Review zusammenfassend für das HAE von einer Prävalenzrate von 1,50 pro 100 000 Personen ausgegangen. Übertragen auf die Anzahl der in Deutschland lebenden Personen ergibt sich für die Untergrenze eine Anzahl von 1248 Patientinnen und Patienten mit HAE.

#### *Obere Grenze*

Der pU zieht als obere Grenze eine Anzahl von 1578 an HAE erkrankten Patientinnen und Patienten in Deutschland heran. Er gibt an, diese Anzahl durch abgerechnete GKV-

Verordnungen einer repräsentativen Stichprobe von Patientinnen und Patienten in der GKV ermittelt zu haben, die im Zeitraum von Januar 2020 bis Dezember 2020 mindestens 1 ambulante Verordnung der für HAE indizierten Arzneimittel (zugelassen für akute HAE-Attacken und zur routinemäßigen Prophylaxe) erhalten haben und diese in einer öffentlichen Apotheke eingelöst haben. Dabei wurden folgende Wirkstoffe berücksichtigt:

- Conestat alfa
- C1-Esterase-Inhibitoren
- Icatibant
- Lanadelumab

Basierend auf den 1578 ermittelten Patientinnen und Patienten mit HAE gibt der pU an, dass sich anteilig an allen in Deutschland lebenden Personen, eine Prävalenzrate von 1,9 pro 100 000 ergibt.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit HAE in der GKV**

Der pU multipliziert die Spanne aus Schritt 2 mit dem GKV-Anteil von 88,11 %, den er als Quotient aus der Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2020 [10] und der geschätzten Anzahl der in Deutschland lebenden Personen aus der Fortschreibung des Bevölkerungsstands zum 31.12.2019 [7] bildet. Es ergibt sich eine Anzahl von 1099 bis 1390 Patientinnen und Patienten mit HAE in der GKV.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in der GKV, bei denen ein HAE vorliegt**

#### ***Untere Grenze***

Der pU multipliziert die untere Grenze aus Schritt 3 mit dem Anteil an Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren. Dieser Anteil basiert auf Angaben zum Bevölkerungsstand gemäß der Bevölkerungspyramide des statistischen Bundesamt im Jahr 2018 [11]. Er gibt hierzu an, dass der Anteil der Personen ab 12 Jahren an der Gesamtbevölkerung 89,0 % entspreche. Nach eigenen Berechnungen ergibt sich demnach eine Anzahl von 978 Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in der GKV, bei denen ein HAE vorliegt.

#### ***Obere Grenze***

Im Rahmen der Abschätzung der oberen Grenze gewinnt der pU Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, bei denen ein HAE vorliegt, aus der Routinedatenanalyse und gibt 1320 Patientinnen und Patienten an.

### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in der GKV, für die eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt**

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten zu ermitteln, für die eine routinemäßige Prophylaxe mit Berotralstat infrage kommt, legt der pU zur Operationalisierung die deutsche

S1-Leitlinie zum HAE aus dem Jahr 2019 [12] und die internationale Leitlinie der World Allergy Organization (WAO)/European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) zum HAE aus dem Jahr 2018 [13] zugrunde. Aus der S1-Leitlinie entnimmt er, dass eine Langzeitprophylaxe dann erwogen werden soll, wenn eine Symptomkontrolle der HAE-Attacken mittels der Bedarfsmedikation nicht erreicht werden kann. Als Beispiel werden hierfür mehr als 12 schwere HAE-Attacken pro Jahr oder mehr als 24 Tage pro Jahr mit entsprechenden HAE-Symptomen genannt [12]. Die WAO/EAACI Leitlinie gibt ferner an, eine Langzeitprophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit schwerwiegendem HAE auf individueller Ebene unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität, der Häufigkeit der Attacken, der Lebensqualität und des Nichterreichens einer adäquaten Krankheitskontrolle durch die Bedarfsmedikation zu erwägen [13].

Vor dem Hintergrund dieser Angaben legt der pU eine Publikation von Caballero et al. (2014) zugrunde, in der die Ergebnisse der HAE Burden of Illness Study in Europe (HAE-BOIS-Europe) für Deutschland, Spanien und Dänemark präsentiert werden [14]. Das Ziel der Querschnittstudie war es, Erfahrungen mit dem HAE aus der Patientensicht zu untersuchen und zu bewerten. Von den insgesamt 66 eingeschlossenen deutschen Patientinnen und Patienten in einem Alter ab 12 Jahren im Befragungszeitraum Mai bis Dezember 2011 gaben 21,0 % (n = 13) an, dass es sich bei ihrer letzten HAE-Attacke (innerhalb der letzten 6 Monate) um eine schwere Attacke gehandelt hat. Diesen Anteilswert legt der pU für die Untergrenze einer Spanne zugrunde. Für die Obergrenze der Spanne kombiniert der pU 2 Ergebnisse der HAE-BOIS-Europe und setzt einen Anteilswert von 74,0 % fest. Darin enthalten ist zum einen die Angabe der deutschen Kohorte, dass 42,0 % (n = 28) mehr als 1 HAE-Attacke pro Woche haben und zum anderen, dass 32,0 % (n = 21) mehr als 1 HAE-Attacke pro Monat erleiden.

Der pU operationalisiert demnach die für eine routinemäßige Prophylaxe infrage kommenden Patientinnen und Patienten zum einen aus dem Anteil der Kohorte, bei denen die letzte Attacke schwer ausfiel (Untergrenze von 21,0 %) und zum anderen aus denen die mehr als 12 Attacken pro Jahr erleben (Obergrenze von 74,0 %). Durch Übertragung dieser Spanne auf die Spanne in Schritt 4, ergeben sich 205 bis 977 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, die für eine routinemäßige Prophylaxe mit Berotralstat infrage kommen.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 A des Dossiers dar.

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Im Folgenden werden bestehende Unsicherheiten aufgeführt.

### ***Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland***

Bei der Ermittlung der Untergrenze legt der pU ein Review von Aygören-Pürsün [6] zugrunde, aus dem eine übergeordnete Prävalenzrate von 1,5 pro 100 000 Personen hervorgeht. Es ist

nicht abschließend nachvollziehbar, wie die Autoren auf diese Prävalenzangabe schließen. Unter Berücksichtigung aktueller Literaturangaben aus Schweden (1,54 pro 100 000) [8] und Österreich (1,55 pro 100 000) [9] erscheint die vom pU zugrunde gelegte Prävalenzrate allerdings plausibel.

Für die vom pU eingereichte Routinedatenanalyse zur Ermittlung der Obergrenze liegen keine detaillierten Angaben zur Datenbasis, wie beispielsweise der Stichprobengröße vor. Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der Standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [15]. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass in der Routinedatenanalyse keine Verordnungen von Tranexamsäure berücksichtigt wurden, welches unter anderem zur Vorbeugung des Auftretens von Ödemen bei HAE zugelassen ist [16]. Hierdurch können potenziell zu wenig Patientinnen und Patienten mit HAE eingeschlossen worden sein.

***Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren in der GKV, für die eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommt***

Der pU thematisiert, dass die Untergrenze der Spanne von 21,0 % auf der einen Seite vermutlich eine Unterschätzung der Patientinnen und Patienten mit häufigeren schweren HAE-Attacken darstellt, da nur die letzte HAE-Attacke hinsichtlich ihres Schweregrads bewertet wurde. Auf der anderen Seite ist jedoch auch zu berücksichtigen, dass der Anteilswert überschätzt sein kann, wenn es sich um eine einmalige bzw. erstmalige schwere HAE-Attacke gehandelt hat. In diesem Zusammenhang ist zusätzlich darauf hinzuweisen, dass Kriterien für die Schwere von Attacken uneindeutig sein können [12], wie der pU auch bereits in seinen Ausführungen thematisiert hat. Der Anteilswert ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Der pU schließt für die Obergrenze der Spanne aus der Angabe mindestens 1-mal in der Woche oder 1-mal im Monat eine HAE-Attacke zu haben, dass 74 % der deutschen Kohorte mehr als 12 Attacken pro Jahr erlitten haben. Aus den Angaben von Caballero et al. (2014) ist aber nicht zu entnehmen, auf welchen vergangenen Zeitraum sich diese Selbsteinschätzungen beziehen. Zudem gibt der pU korrekt an, dass es sich hierbei vermutlich um eine Überschätzung handelt, da in den Angaben nicht die Schwere der Attacken berücksichtigt wird. Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass aus der S1-Leitlinie hervorgeht, dass eine Langzeitprophylaxe beispielsweise dann erwogen werden soll, wenn es sich um 12 schwere HAE-Attacken pro Jahr handelt [12]. Weiterhin ist der WAO/EACCI Leitlinie zu entnehmen, dass nicht nur das Kriterium der Häufigkeit der Attacken (siehe hierzu die Ausführungen in Schritt 5) herangezogen werden sollte, sondern auch noch weitere Kriterien bei der Erwägung einer Langzeitprophylaxe Berücksichtigung finden müssen [13].

***Gesamtfazit***

Auf Grundlage der im Dossier herangezogenen Quellen und des Vorgehens des pU liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten insgesamt in der GKV-Zielpopulation in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Für die Obergrenze ist jedoch von einer möglichen Überschätzung auszugehen, da der Anteilswert der für eine Prophylaxe infrage kommenden

Patientinnen und Patienten ausschließlich die Häufigkeit der Attacken berücksichtigt. Eine differenziertere Betrachtung einschließlich der Krankheitsschwere bzw. weiterer Parameter wird laut den Leitlinien empfohlen [12,13].

### ***Einordnung in bisherige Verfahren***

Im Abgleich mit einem früheren Verfahren (Lanadelumab [17]) aus dem Jahr 2019, liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Dossier höher. Dieser Unterschied beruht hauptsächlich auf unterschiedlichen Vorgehensweisen bei der Operationalisierung, welche Patientinnen und Patienten für eine Langzeitprophylaxe infrage kommen. Dabei wurden im Verfahren zu Lanadelumab [17] auf Grundlage einer Expertenbefragung nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Befragung eine Langzeitprophylaxe erhalten haben (20 bis 35 % der Patientinnen und Patienten mit HAE). Demnach blieben in der Herleitung diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die zwar aktuell keine Langzeitprophylaxe erhalten, jedoch für eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE infrage kommen und somit zur Zielpopulation gehören.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU rechnet mit einer gleichbleibenden Prävalenz- und Inzidenzrate innerhalb der nächsten 5 Jahre.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- eine routinemäßige-Prophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor

Der pU legt stellvertretend für die C1-Esterase-Inhibitoren Kostenangaben für das wirtschaftlichste Präparat zugrunde. Diese werden im Folgenden bewertet.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Berotralstat und dem C1-Esterase-Inhibitor entsprechen den Fachinformationen [5,18].

Da in den Fachinformationen [5,18] keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde

gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [5,18].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Berotralstat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2021, der erstmaligen Leistung der vom pU zugrunde gelegten Packungsgröße, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten des C1-Esterase-Inhibitors geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2021 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [5,18] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Berotralstat Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 231 350,77 €. Diese enthalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU stellt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation [5] dar. In diesem Zusammenhang gibt er an, dass keine belastbaren Informationen vorliegen, um den Einfluss der Kontraindikationen auf die Versorgungsanteile abzuschätzen. Zusätzlich macht er Angaben zu Therapieabbrüchen sowie Patientenpräferenzen und geht davon aus, dass die Behandlung mit Berotralstat überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich erfolgt.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Berotralstat wird angewendet bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Berotralstat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems <sup>b</sup> (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren <sup>c</sup>	routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Berotralstat nur Patientinnen und Patienten mit HAE von Typ I oder Typ II umfasst.  
c. Die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte in beiden Studienarmen bestehen.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAE: hereditäres Angioödem

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Berotralstat	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des HAE	205–977	Auf Grundlage der im Dossier herangezogenen Quellen und des Vorgehens des pU liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt in einer weitestgehend plausiblen Größenordnung. Für die Obergrenze ist jedoch von einer möglichen Überschätzung auszugehen, da der Anteilswert der für eine Prophylaxe infrage kommenden Patientinnen und Patienten ausschließlich die Häufigkeit der Attacken berücksichtigt. Eine differenziertere Betrachtung einschließlich der Krankheitsschwere bzw. weiterer Parameter wird laut den Leitlinien empfohlen [12,13].
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Berotalstat	erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des HAE	231 350,77 €	0	0	231 350,77 €	Die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
eine routinemäßige-Prophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor		159 608,12 €– 212 752,56 €	0	0	159 608,12 €– 212 752,56 €	
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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  $\geq 40$  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.*

*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.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Zuraw B, Lumry WR, Johnston DT et al. Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.015>.
4. Ohsawa I, Honda D, Suzuki Y et al. Oral berotralstat for the prophylaxis of hereditary angioedema attacks in patients in Japan: A phase 3 randomized trial. *Allergy* 2021; 76(6): 1789-1799. <https://dx.doi.org/10.1111/all.14670>.
5. BioCryst. Orladeyo 150 mg Hartkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 12.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A et al. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1): 73. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-018-0815-5>.
7. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes [online]. 2021. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12411-0001&levelindex=1&levelid=1602254555744#astructure>.
8. Nordenfelt P, Nilsson M, Björkander J et al. Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. *Acta Derm Venereol* 2016; 96(4): 540-545. <https://dx.doi.org/10.2340/00015555-2274>.
9. Schöffl C, Wiednig M, Koch L et al. Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2019; 17(4): 416-423. <https://dx.doi.org/10.1111/ddg.13815>.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2020 [online]. 2021. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2020\\_CPS\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf).
11. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung in Deutschland; Altersaufbau 2018 [online]. 2021. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!a=12,100&v=2&g>.

12. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo Journal International* 2019; 28(1): 16-29. <https://dx.doi.org/10.1007/s40629-018-0088-5>.
13. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy* 2018; 73(8): 1575-1596. <https://dx.doi.org/10.1111/all.13384>.
14. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35(1): 47-53. <https://dx.doi.org/10.2500/aap.2013.34.3685>.
15. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. *Gesundheitswesen* 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-108647>.
16. Meda Pharma. Fachinformation Cyklokapron 500 mg Filmtabletten. Stand: 07/2016.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lanadelumab (hereditäres Angioödem) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 02.05.2019]. URL: [https://www.iqwig.de/download/G19-04\\_Lanadelumab\\_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/G19-04_Lanadelumab_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf).
18. Shire Services. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: 10/2020.

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
berotralstat OR BCX7353 OR BCX-7353

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
berotralstat* OR BCX7353 OR BCX-7353 OR (BCX 7353)

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
berotralstat OR BCX7353 OR BCX-7353 OR BCX 7353

## **Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Rascher, Wolfgang	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?