



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Berotrastat

Vom 2. Dezember 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	9
4.	Verfahrensablauf.....	9
5.	Beschluss	12
6.	Anhang	16
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	16
B.	Bewertungsverfahren	19
1.	Bewertungsgrundlagen	19
2.	Bewertungsentscheidung.....	19
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2	Nutzenbewertung	19
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	20
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	21
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	25
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	26
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	26
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	27

5.1	Stellungnahme: BioCryst Ireland Limited.....	27
5.2	Stellungnahme: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	54
5.3	Stellungnahme: CSL Behring GmbH	62
5.4	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	69
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	73
5.6	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Marcus Maurer.....	77
5.7	Stellungnahme: Dr. Emel Aygören-Pürsün, Universitätsklinikum Frankfurt	83
D.	Anlagen	89
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	89
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	97

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Berotralstat ist der 15. Juni 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 4. Juni 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Berotralstat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA

die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Berotralstat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.2 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Berotralstat (Orladeyo) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Dezember 2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.3 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems

zweckmäßige Vergleichstherapie für Berotralstat zur Routine-Prophylaxe:

eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Berotralstat die Wirkstoffe C1-Esterase-Inhibitor, das Antifibrinolytikum Tranexamsäure sowie der Plasma-Kallikrein-Inhibitor Lanadelumab zugelassen.
- zu 2. Für die Behandlung des hereditären Angioödems kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss zu Lanadelumab aufgrund einer Neubewertung nach Überschreiten der Umsatzschwelle von 50 Mio. € vom 4. November 2021 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Es wird davon ausgegangen, dass das Anwendungsgebiet von Berotralstat nur Patientinnen und Patienten mit HAEs Typ I oder Typ II umfasst, welche durch einen Mangel bzw. einen Defekt des C1-Esterase-Inhibitors gekennzeichnet sind. Das Ziel der Behandlung von betroffenen Patientinnen und Patienten ist die Reduktion der dadurch auftretenden Angioödeme bzw. HAE-Attacken.

Sofern die alleinige Akutbehandlung der HAE-Attacken nicht mehr ausreichend ist, so wird in den Leitlinien eine Langzeitprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor empfohlen. Diese Therapie kann die Anzahl, Dauer und Schwere der HAE-Attacken reduzieren. Gemäß aktuellen Leitlinien stellt die Behandlung mit Antifibrinolytika eine nachrangige Therapieoption dar. Für den Wirkstoff Lanadelumab gilt der Zusatznutzen mit Beschluss vom 4. November 2021 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt. Darüber hinaus kommt er aufgrund der nicht ausreichend langen Marktverfügbarkeit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage. Somit wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie für Berotralstat als Langzeitprophylaxe bei über 12-jährigen Patientinnen und Patienten mit hereditärem Angioödem eine Langzeitprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor bestimmt.

Eine Akutbehandlung von HAE-Attacken sollte generell – sofern nötig – auch neben einer entsprechenden Langzeitprophylaxe möglich sein. Hierbei wird darauf hingewiesen, dass im Rahmen der Studiendurchführung die Möglichkeit der Akutbehandlung von HAE-Attacken auch in beiden Studienarmen bestehen sollte. Um die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, wird darüber hinaus empfohlen, die Begleitmedikation bzw. die Medikation für die Akutbehandlung von HAE-Attacken mit Dosierung und Dauer während der Studie zu dokumentieren und im Dossier darzustellen.

Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformationen der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1 4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Berotralstat wie folgt bewertet:

Für Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems ist ein Zusatznutzen von Berotralstat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Berotralstat zur Langzeitprophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren wurden keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen nicht belegt.

2.1 4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Orladeyo mit dem Wirkstoff Berotralstat.

Berotralstat ist zugelassen bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren zur Langzeitprophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor bestimmt.

Es wurden keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Dem Beschluss werden die Zahlen aus dem Beschluss zu Lanadelumab vom 04. November 2021 im gleichen Anwendungsgebiet zugrunde gelegt. Diese Angaben sind jedoch mit folgenden Unsicherheiten behaftet:

Die Berechnung der unteren Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland basiert auf einer (im Vergleich zu anderen Ländern niedrigen) geschätzten HAE-Prävalenzrate für Griechenland, da laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten für Deutschland zur Verfügung stehen. Inwieweit die Daten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, ist daher fraglich. Weitere Unsicherheiten ergeben sich für die obere Grenze von Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland, welche auf einer Expertenbefragung beruht. Die ermittelte Patientenzahl wurde auf den Anteil an Patientinnen und Patienten beschränkt, die zum Zeitpunkt der Befragung mit einer Langzeitprophylaxe behandelt wurden. Da dadurch Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die keine Langzeitprophylaxe erhielten, jedoch für eine routinemäßige Prophylaxe infrage kommen, ist

von einer möglichen Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen. Die Expertenbefragung wurde im Jahr 2018 durchgeführt. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die im aktuellen Jahr eine routinemäßige Prophylaxe infrage kommt, kann jedoch höher liegen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orladeyo (Wirkstoff: Berotralstat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. November 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Berotralstat soll nur durch in der Therapie von Jugendlichen und Erwachsenen mit hereditärem Angioödem erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2021).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die empfohlene Dosis des zu bewertenden Arzneimittels Berotralstat beträgt gemäß Fachinformation für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 40 kg 150 mg Berotralstat einmal täglich.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der C1-Esterase-Inhibitoren sind Arzneimittel mit unterschiedlichen Dosierungsangaben und Applikationsarten (i.v. und s.c.) verfügbar. Für die Kostenberechnung wird die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Berotalstat	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
C1-Esterase-Inhibitor	kontinuierlich, alle 3 - 4 Tage	91,3 – 121,7	1	91,3 – 121,7

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Berotalstat	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
C1-Esterase-Inhibitor	1000 I.E.	1000 I.E.	2 x 500 I.E.	91,3 – 121,7	182,6 x 500 I.E. - 243,4 x 500 I.E.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Berotralstat	98 HKP	65 876,83 €	1,77 €	3 758,96 €	62 116,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
C1-Esterase-Inhibitor 500 I.E.	2 PLI	1 861,43 €	1,77 €	103,03 €	1 756,63 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln, PLI = Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Januar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 4. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Berotralstat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 8. Juni 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Berotralstat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. September 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Oktober 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Oktober 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. November 2021 16. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. November 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 2. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. November 2021 (BAnz AT 15.12.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Berotralstat wie folgt ergänzt:

Berotalstat

Beschluss vom: 2. Dezember 2021
In Kraft getreten am: 2. Dezember 2021
BAnz AT 29.12.2021 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. April 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Dezember 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems

zweckmäßige Vergleichstherapie für Berotalstat zur Routine-Prophylaxe:

eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Berotalstat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit		

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-80) sofern nicht anders indiziert.

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems

ca. 140 – 430 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orladeyo (Wirkstoff: Berotralstat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. November 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Berotralstat soll nur durch in der Therapie von Jugendlichen und Erwachsenen mit hereditärem Angioödem erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Berotralstat	231 350,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
C1-Esterase-Inhibitor ³	160 380,32 € - 213 781,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

³ In der Fachinformation der C1-Esterase-Inhibitoren sind unterschiedliche Dosierungsangaben abgebildet. Die dargestellte Spanne ergibt sich aufgrund einer Gabe alle 3 – 4 Tage.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Dezember 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Berotralstat
(hereditäres Angioödem)**

Vom 2. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. November 2021 (BAnz AT 15.12.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Berotralstat wie folgt ergänzt:

Berotralstat

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. April 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Dezember 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems

zweckmäßige Vergleichstherapie für Berotralstat zur Routine-Prophylaxe:

eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Berotralstat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

--: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-80) sofern nicht anders indiziert.



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems
ca. 140 bis 430 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orladeyo (Wirkstoff: Berotralstat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. November 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orladeyo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Berotralstat soll nur durch in der Therapie von Jugendlichen und Erwachsenen mit hereditärem Angioödem erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Berotralstat	231 350,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
C1-Esterase-Inhibitor ²	160 380,32 € – 213 781,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. November 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Dezember 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

² In der Fachinformation der C1-Esterase-Inhibitoren sind unterschiedliche Dosierungsangaben abgebildet. Die dargestellte Spanne ergibt sich aufgrund einer Gabe alle 3 bis 4 Tage.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Juni 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Berotralstat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Berotralstat (hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsam



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Berotralstat (hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Berotralstat
- **Handelsname:** Orladeyo
- **Therapeutisches Gebiet:** hereditäres Angioödem (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** BioCryst Pharma Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.09.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.10.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-06-15-D-695)

Modul 1

(pdf 205,06 kB)

Modul 2

(pdf 180,56 kB)

Modul 3

(pdf 679,05 kB)

Modul 4

(pdf 92,43 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/705/>

15.09.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Berotralstat (hereditäres Angioödem, Prophylaxe, \geq 12 Jahre) - Gemeinsam Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 518,17 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Berotralstat (Orladeyo®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren mit hereditärem Angioödem (HAE), die eine routinemäßige Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des HAE benötigen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Berotralstat:

Eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor

Stand der Information: März 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.09.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 461,41 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.10.2021
 - Mündliche Anhörung: 25.10.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.10.2021 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 06.10.2021 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Berotralstat - 2021-06-15-D-695*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 25.10.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.10.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Berotralstat (hereditäres Angioödem, Prophylaxe, ≥ 12 Jahre) - Gemeinsam
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. Oktober 2021 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Berotralstat

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
BioCryst Ireland Limited	06.10.2021
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	28.09.2021
CSL Behring GmbH	06.10.2021
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	05.10.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.10.2021
Prof. Dr. med. Marcus Maurer - Charité	05.10.2021
Dr. Emel Aygören-Pürsün, Universitätsklinikum Frankfurt Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin	06.10.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BioCryst Ireland Limited						
Herr Heiduk	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Pohl	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Frau Loske	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Harder	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Fanter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
CSL Behring GmbH						
Frau Dr. Witzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Jülich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Nestler-Parr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Marcus Maurer - Charité						
Herr Prof. Dr. Maurer	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: BioCryst Ireland Limited

Datum	06.10.2021
Stellungnahme zu	Berotrastat/Orladeyo®
Stellungnahme von	<i>BioCryst Ireland Limited</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 15.09.2021 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Arzneimittel Orladeyo® (Wirkstoff: Berotralstat) veröffentlicht (IQWiG Bericht Nr. 1 200, Dossierbewertung A21-80).</p> <p>Bei Berotralstat handelt es sich um einen oral einzunehmenden Plasmakallikrein-Inhibitor zur Anwendung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) [1].</p> <p>Im Folgenden nimmt BioCryst Ireland Limited zu folgenden Punkten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Medizinischer Nutzen von Berotralstat basierend auf den Ergebnissen klinischer Studien2. Darstellung des medizinischen Bedarfs hinsichtlich der Langzeitprophylaxe bei Patienten mit HAE3. Notwendigkeit einer oralen Langzeitprophylaxe als Alternative zu bereits verfügbaren injizierbaren Prophylaxe-Optionen4. Darstellung der Kosten aller relevanten Optionen der Langzeitprophylaxe <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass „<i>keinerlei Daten zur Bewertung des Zusatznutzens</i>“ vorgelegt</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurden [2]. Dies ist aufgrund des Nichtvorliegens von vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) richtig, jedoch lassen sich aus den Ergebnissen der zulassungsrelevanten pivotalen Studie APeX-2 sowie supportiv der Studie APeX-J und einer Meta-Analyse der beiden Studien dennoch relevante Erkenntnisse in Bezug auf den medizinischen Nutzen von Berotralstat ableiten.</p> <p>Basierend auf den ersten beiden randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) für eine orale Langzeitprophylaxe bei Patienten mit HAE wird mit Berotralstat erstmals beim HAE eine statistisch signifikante Reduktion in der Attackenrate auch mit Hilfe einer einmal täglich anzuwendenden oralen Langzeit-Prophylaxe erreicht. Dies bezieht sich sowohl auf die Attackenrate pro Monat als auch das Erreichen einer Reduktion der Attackenrate um mindestens 50 bzw. 70 %. Insbesondere hinsichtlich der potenziell lebensbedrohlichen laryngealen Attacken wurde diese Art der mit einer hohen psychischen und physischen Belastung verbundenen HAE-Attacken statistisch signifikant gesenkt. Dies war bisher nur mittels injizierbarer Arzneimittel möglich. Daneben wird auch die Rate an HAE-Attacken, die einer akuten Behandlung bedurften, statistisch signifikant gesenkt. In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich ebenfalls Vorteile. So ist beispielsweise beim spezifisch zur Beurteilung der Lebensqualität bei Angioödem entwickelten und validierten Fragebogen Angioedema-Quality of Life (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.</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Berotralstat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen.</p> <p>Es wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie für Berotralstat als Langzeitprophylaxe bei über 12-jährigen Patientinnen und Patienten mit hereditärem Angioödem eine Langzeitprophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Berotralstat zur Langzeitprophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren wurden keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dass eine medizinische Notwendigkeit für die Durchführung einer Langzeitprophylaxe bei Patienten mit HAE vorliegt, ergibt sich aus folgenden Faktoren: Das Auftreten der HAE-Attacken zeichnet sich durch Unplanbarkeit sowohl hinsichtlich ihres zeitlichen Auftretens als auch ihrer Dauer und Schwere aus. Dies führt bei den Patienten neben der eigentlichen und bereits schon physisch und psychisch belastenden Symptomatik zu weiteren Einschränkungen ihrer Lebensqualität. Mit Hilfe einer effektiven Langzeitprophylaxe sind die Patienten in der Lage, ihre Lebensqualität zurückzugewinnen – dementsprechend stellt dies auch das wichtigste Ziel der Therapie von HAE-Patienten dar [3].</p> <p>Vor der Markteinführung von Berotralstat waren die Optionen für eine Langzeitprophylaxe im Wesentlichen auf intravenös oder subkutan zu injizierende Arzneimittel beschränkt. Der Wunsch nach einer wirksamen oralen Langzeitprophylaxe zeigt sich deutlich in entsprechenden Patientenbefragungen. Somit steht nun mit Berotralstat eine derartige Therapieoption zur Verfügung.</p>	

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Medizinischer Nutzen von Berotralstat basierend auf den Ergebnissen klinischer Studien</p> <p>Die randomisierte placebokontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie APeX-2 (NCT03485911) sowie die ebenfalls randomisierte placebokontrollierte supportive Phase-III-Studie APeX-J (NCT03873116) bildeten die Basis für die zu Berotralstat im Rahmen des Modul 4 vorgelegte klinische Evidenz. Da weder direkt vergleichende Studien mit zVT „routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)“ noch für einen indirekten Vergleich unter Berücksichtigung der relevanten methodischen Gesichtspunkte (z. B. in Bezug auf Unterschiede im Hinblick auf das Studiendesign oder die Auswertung des primären Endpunkts) geeignete Studien vorlagen, erfolgte im Modul 4 die Bestimmung des medizinischen Nutzens von Berotralstat basierend auf den Zulassungsstudien [4]. Für die erstmalige Bewertung von nach § 35a SGB V zum Zeitpunkt der Markteinführung sind gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (5. Kapitel § 18 Abs 3) für die Bewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen [5]. Aus Sicht von BioCryst Limited ist entsprechend die pivotale Studie APeX-2 sowie supportiv die Studie APeX-J für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Berotralstat heranzuziehen.</p> <p>Ziel der beiden vorgenannten Studien war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von 2 Dosierungen Berotralstat (110 mg Berotralstat und 150 mg Berotralstat) in der Prävention von Attacken bei Patienten ≥ 12 Jahren mit HAE. Für den zunächst bewertungsrelevanten RCT-Teil der Studie (auch als Teil 1 bezeichnet) wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 verblindet auf die</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Berotralstat zur Langzeitprophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren wurden keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsarme Berotralstat 110 mg, Berotralstat 150 mg und Placebo randomisiert. Die Dosierung Berotralstat 110 mg ist nicht Bestandteil der europäischen Zulassung und wurde im Modul 4 nicht weiter dargestellt.</p> <p>Zusammenfassung der klinischen Daten aus Modul 4</p> <p>Wie eingangs erläutert, wurde in Ermangelung geeigneter vergleichender Daten gegenüber der zVT im Rahmen des Modul 4 der medizinische Nutzen von Berotralstat dargestellt, der nachfolgend noch einmal kurz zusammengefasst wird. BioCryst Limited ist der Ansicht, dass es sich hierbei um bewertungsrelevante Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität für Berotralstat handelt. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich analog zum Modul 4 jeweils auf den RCT-Teil 1 (Analysen bis einschließlich Woche 24) der Studien APeX-2 und APeX-J. Die Studie APeX-J wurde im Dossier supportiv gezeigt und alle relevanten Endpunkte wurden ergänzend meta-analytisch mit der Studie APeX-2 analysiert. Sowohl die Ergebnisse der Studie APeX-J und der Meta-Analyse und bestätigen die Einzelergebnisse der Studie APeX-2. Daher werden nachfolgend primär die Ergebnisse der Zulassungsstudie APeX-2 dargestellt.</p> <p><i>Mortalität</i></p> <p>Innerhalb der Studien APeX-2 und APeX-J traten keine Todesfälle auf.</p> <p><i>Morbidität</i></p> <p>Bei dem primären patientenrelevanten Endpunkt der HAE-Attackenrate zeigte sich sowohl in der Gesamtschau als auch in den spezifischen Analysen, insbesondere bei den potenziell lebensbedrohlichen laryngealen Attacken, eine statistisch signifikante Reduktion. Zusätzlich</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p>mussten statistisch signifikant weniger Attacken akut behandelt werden (Tabelle 1).</p> <p><i>Tabelle 1: Morbidität (APeX-2; Woche 24)</i></p> <table border="1" data-bbox="165 523 1093 1359"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="165 523 1093 609">HAE-Attackenrate (Rate Ratio; [95 %-KI]; p-Wert) Attacken/Monat</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 609 678 663">Gesamt</td> <td data-bbox="678 609 1093 663">0,56; [0,41; 0,78]; < 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 663 678 718">Moderat oder schwer</td> <td data-bbox="678 663 1093 718">0,61; [0,40; 0,93]; 0,021</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 718 678 772">Peripher</td> <td data-bbox="678 718 1093 772">0,42; [0,28; 0,64]; < 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 772 678 826">Laryngeal</td> <td data-bbox="678 772 1093 826">0,39; [0,16; 0,97]; 0,04</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 826 678 912">Mit Notwendigkeit einer akuten Behandlung</td> <td data-bbox="678 826 1093 912">0,52; [0,34; 0,78]; 0,002</td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="165 912 1093 999">Relative Reduktion der HAE-Attacken um mindestens (RR; [95 %-KI]; p-Wert)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="165 999 678 1053">50 %</td> <td data-bbox="678 999 1093 1053">2,243; [1,234; 4,075]; 0,008</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1053 678 1107">70 %</td> <td data-bbox="678 1053 1093 1107">3,250; [1,462; 7,223]; 0,004</td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="165 1107 1093 1161">Angioödemsymptome (LS MD; [95 %-KI]; p-Wert)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1161 678 1248">Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen ¹</td> <td data-bbox="678 1161 1093 1248">-0,078; [-0,135; -0,020]; 0,009</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="165 1248 1093 1359"> <p>¹ Dies entspricht einer absoluten Reduktion um 10 Tage.</p> <p>HAE: Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Squares Mean Difference; RR: Relatives Risiko</p> </td> </tr> </tbody> </table>	HAE-Attackenrate (Rate Ratio; [95 %-KI]; p-Wert) Attacken/Monat		Gesamt	0,56; [0,41; 0,78]; < 0,001	Moderat oder schwer	0,61; [0,40; 0,93]; 0,021	Peripher	0,42; [0,28; 0,64]; < 0,001	Laryngeal	0,39; [0,16; 0,97]; 0,04	Mit Notwendigkeit einer akuten Behandlung	0,52; [0,34; 0,78]; 0,002	Relative Reduktion der HAE-Attacken um mindestens (RR; [95 %-KI]; p-Wert)		50 %	2,243; [1,234; 4,075]; 0,008	70 %	3,250; [1,462; 7,223]; 0,004	Angioödemsymptome (LS MD; [95 %-KI]; p-Wert)		Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen ¹	-0,078; [-0,135; -0,020]; 0,009	<p>¹ Dies entspricht einer absoluten Reduktion um 10 Tage.</p> <p>HAE: Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Squares Mean Difference; RR: Relatives Risiko</p>		
HAE-Attackenrate (Rate Ratio; [95 %-KI]; p-Wert) Attacken/Monat																									
Gesamt	0,56; [0,41; 0,78]; < 0,001																								
Moderat oder schwer	0,61; [0,40; 0,93]; 0,021																								
Peripher	0,42; [0,28; 0,64]; < 0,001																								
Laryngeal	0,39; [0,16; 0,97]; 0,04																								
Mit Notwendigkeit einer akuten Behandlung	0,52; [0,34; 0,78]; 0,002																								
Relative Reduktion der HAE-Attacken um mindestens (RR; [95 %-KI]; p-Wert)																									
50 %	2,243; [1,234; 4,075]; 0,008																								
70 %	3,250; [1,462; 7,223]; 0,004																								
Angioödemsymptome (LS MD; [95 %-KI]; p-Wert)																									
Anzahl und Anteil der Tage mit Angioödemsymptomen ¹	-0,078; [-0,135; -0,020]; 0,009																								
<p>¹ Dies entspricht einer absoluten Reduktion um 10 Tage.</p> <p>HAE: Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Squares Mean Difference; RR: Relatives Risiko</p>																									

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p><i>Lebensqualität</i></p> <p>Auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des spezifisch zur Beurteilung der Lebensqualität bei Angioödemen entwickelten und validierten Fragebogens AE-QoL, zeigten sich die Vorteile einer prophylaktischen Behandlung mit Berotralstat gegenüber Placebo. Im Gesamtscore, sowie den Domänen: Funktionsfähigkeit, Erschöpfung/Gemütslage, Angst/Schamgefühl und Ernährung kam es zu einer deutlichen Reduktion des Skalenwertes und damit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) kam es zu einer statistisch signifikanten Verbesserung bei der Gesamtzufriedenheit und der Domäne der Wirksamkeit (Tabelle 2).</p> <p><i>Tabelle 2: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (APeX-2, Woche 24)</i></p> <table border="1" data-bbox="165 938 1093 1362"> <thead> <tr> <th colspan="2">AE-QoL (LS MD; [95 %-KI]; p-Wert); Veränderung zu Baseline</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtscore</td> <td>-4,83; [-12,39; 2,74]; 0,207</td> </tr> <tr> <td>Funktionsfähigkeit</td> <td>-8,97; [-18,72; 0,78]; 0,071</td> </tr> <tr> <td>Erschöpfung/Gemütslage</td> <td>-2,13; [-11,41; 7,15]; 0,649</td> </tr> <tr> <td>Angst/Schamgefühl</td> <td>-5,09; [-15,03; 4,85]; 0,311</td> </tr> <tr> <td>Ernährung</td> <td>-2,57; [-11,68; 6,54]; 0,576</td> </tr> <tr> <th colspan="2">TSQM (LS MD; [95 %-KI]; p-Wert); Veränderung zu Baseline</th> </tr> <tr> <td>Gesamtzufriedenheit</td> <td>19,2; [3,8; 34,5]; 0,015</td> </tr> </tbody> </table>	AE-QoL (LS MD; [95 %-KI]; p-Wert); Veränderung zu Baseline		Gesamtscore	-4,83; [-12,39; 2,74]; 0,207	Funktionsfähigkeit	-8,97; [-18,72; 0,78]; 0,071	Erschöpfung/Gemütslage	-2,13; [-11,41; 7,15]; 0,649	Angst/Schamgefühl	-5,09; [-15,03; 4,85]; 0,311	Ernährung	-2,57; [-11,68; 6,54]; 0,576	TSQM (LS MD; [95 %-KI]; p-Wert); Veränderung zu Baseline		Gesamtzufriedenheit	19,2; [3,8; 34,5]; 0,015	
AE-QoL (LS MD; [95 %-KI]; p-Wert); Veränderung zu Baseline																	
Gesamtscore	-4,83; [-12,39; 2,74]; 0,207																
Funktionsfähigkeit	-8,97; [-18,72; 0,78]; 0,071																
Erschöpfung/Gemütslage	-2,13; [-11,41; 7,15]; 0,649																
Angst/Schamgefühl	-5,09; [-15,03; 4,85]; 0,311																
Ernährung	-2,57; [-11,68; 6,54]; 0,576																
TSQM (LS MD; [95 %-KI]; p-Wert); Veränderung zu Baseline																	
Gesamtzufriedenheit	19,2; [3,8; 34,5]; 0,015																

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
Wirksamkeit	19,1; [3,7; 34,6]; 0,016					
AE-QoL: Angioedema-Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Squares Mean Difference; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication						
<p><i>Sicherheit</i></p> <p>Bei der Anwendung von Berotralstat zeigten sich deutliche Wirksamkeitsvorteile gegenüber Placebo ohne Nachteile in der Sicherheit. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE). Am häufigsten wurden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, gefolgt von Infektionen und parasitären Erkrankungen beobachtet. Die Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten üblicherweise zu Beginn der Therapie auf, wurden nicht als schwer eingestuft und klangen schnell wieder ab. Auch bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) zeigte sich die allgemein gute Verträglichkeit. Unter der prophylaktischen Therapie mit Berotralstat trat innerhalb der Studie APeX-2 kein SUE auf, während es unter Placebo 3 SUE waren. Insgesamt brach während des Teil 1 der Studie APeX-2 sowohl im Berotralstat-Arm als auch im Placebo-Arm je ein Patient die Studie ab (Tabelle 3).</p> <p><i>Tabelle 3: Sicherheit (APeX-2; Woche 24)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Sicherheit (RR; [95 %-KI]; p-Wert)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UE</td> <td>1,105; [0,891; 1,371]; 0,364</td> </tr> </tbody> </table>		Sicherheit (RR; [95 %-KI]; p-Wert)		UE	1,105; [0,891; 1,371]; 0,364	
Sicherheit (RR; [95 %-KI]; p-Wert)						
UE	1,105; [0,891; 1,371]; 0,364					

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SUE	0,139; [0,007; 2,613]; 0,188	Die ergänzenden Daten des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Therapieabbrüche aufgrund eines UE	0,975 [0,063; 15,047] 0,986	
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		
<p>Ergänzende klinische Daten aus der Weiterführung der Studie APeX-2</p> <p>Die nachfolgenden Daten entstammen der Publikation Wedner <i>et al.</i>, in welcher primär die Daten des Teil 2 (Analysen bis einschließlich Woche 48) der Studie APeX-2 berichtet werden [6]. Die in der Publikation ebenfalls enthaltenen Daten zur Dosierung 110 mg Berotralstat werden nachfolgend analog zum Modul 4 nicht berichtet, alle Ausführungen beziehen sich nur auf die Dosierung 150 mg Berotralstat. Für einige der Analysen wurden im Vergleich zum Modul 4 andere statistische Modelle gewählt. Daher stimmen einige Angaben für die Daten aus Teil 1 der Studie APeX-2 numerisch nicht exakt überein, liegen aber in derselben Größenordnung, so dass die Ausführungen insbesondere im Vergleich zu Teil 2 übertragbar sind.</p> <p>Hinsichtlich der bereits in Teil 1 von APeX-2 mit Berotralstat 150 mg behandelten Patienten nahm der in Teil 1 der Studie beobachtete statistisch signifikante Rückgang der bestätigten HAE-Attackenrate bis zum Ende von Teil 2 weiter ab (Tabelle 4 und Abbildung 1).</p>		

Tabelle 4: HAE-Attackenrate (APeX-2; Woche 48)

HAE-Attackenrate (SEM) Attacken/Monat		
Zeitpunkt	Berotalstat 150 mg während der gesamten Studie (n = 40)	Placebo in Teil 1, Wechsel auf Berotalstat 150 mg in Teil 2 (n = 17)
Studienbeginn ¹	3,06 (0,25)	2,83 (0,34)
Ende Teil 1 (Woche 24) ¹	1,70 (0,32)	2,56 (0,61)
Ende Teil 2 (Woche 48) ¹	1,06 (0,25)	0,57 (0,23)

¹ Die für Berechnung der HAE-Attackenrate verwendeten statistischen Modelle, die in der Publikation von Wedner *et al.* verwendet wurden, unterschieden sich leicht zwischen von den statistischen Modellen, die für die Analysen im Modul 4 verwendet wurden. So wird für die Berechnung der prüfarztbestätigten HAE-Attacken im Modul 4 eine negative binomiale Regression mit abhängigen und festen Variablen verwendet, während bei Wedner *et al.* ein Poisson Regressionsmodell mit abhängigen und festen Variablen verwendet wird.

HAE: Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); SEM: Standardfehler des Mittelwertes (Standard Error of the Mean)

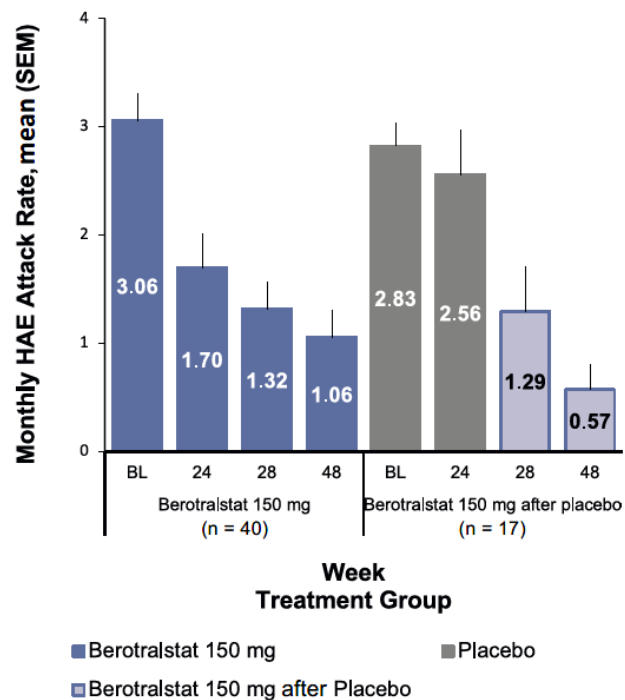


Abbildung 1: Monatliche HAE-Attackenrate, Mittelwert (SEM); modifiziert nach Abbildung 3 aus Wedner et al. 2021 (Berotralstat 110 mg entfernt); HAE: Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); SEM: Standardfehler des Mittelwertes (Standard Error of the Mean).

Auch im Gesamtscore des AE-QoL Fragebogens zeigte sich eine weitere Verbesserung. In der Patientengruppe, welche bereits in Teil 1 Berotralstat 150 mg erhalten hatten, reduzierte sich der Gesamtscore auch in Woche 48 noch weiter. Patienten, welche von Placebo auf Berotralstat 150 mg wechselten, verbesserten sich nochmals deutlich gegenüber Teil 1 (Tabelle 5).

Tabelle 5: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (APeX-2 Woche 48)

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AE-QoL (Score)			
Zeitpunkt	Berotalstat 150 mg während der gesamten Studie (n = 40)	Placebo in Teil 1, Wechsel auf Berotalstat 150 mg in Teil 2 (n = 17)	
Studienbeginn	43,0	47,0	
Ende Teil 1 (Woche 24)	28,4	35,1	
Ende Teil 2 (Woche 48)	27,1	28,5	
AE-QoL: Angioedema-Quality of Life			
<p><i>Sicherheit</i></p> <p>Die allgemein gute Verträglichkeit von Berotalstat bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil bestätigte sich auch in Teil 2. Es traten sowohl bei Patienten, die durchgängig Berotalstat 150 mg erhalten hatten, als auch bei den Patienten, die von Placebo zu Berotalstat 150 mg wechselten, nur je ein SUE und ebenfalls nur sehr wenige UE vom Grad 3 und Grad 4 auf. Bei den Patienten, die auf Berotalstat 150 mg wechselten, trat kein AESI und kein Therapieabbruch aufgrund eines UE auf (Tabelle 6).</p>			

Tabelle 6: Sicherheit (APeX-2, Woche 48)

Sicherheit (Anzahl Patienten mit Ereignis [% der Sicherheitspopulation])		
Parameter	Berotrastat 150 mg während der gesamten Studie (n = 40)	Placebo in Teil 1, Wechsel auf Berotrastat 150 mg in Teil 2 (n = 17)
SUE	1 (2,5)	1 (5,9 ¹)
Grad 3 oder Grad 4 UE	3 (7,5)	1 (5,9)
Therapieabbrüche aufgrund von UE	3 (7,5)	0 (0,0)
AESI „Ausschlag“	2 (5,0)	0 (0,0)

¹ Es handelt sich um das gleiche Ereignis, welches der Patient bereits in Teil 1 im Rahmen der Placebo-Behandlung berichtet hatte und welches noch nicht abgeklungen war.

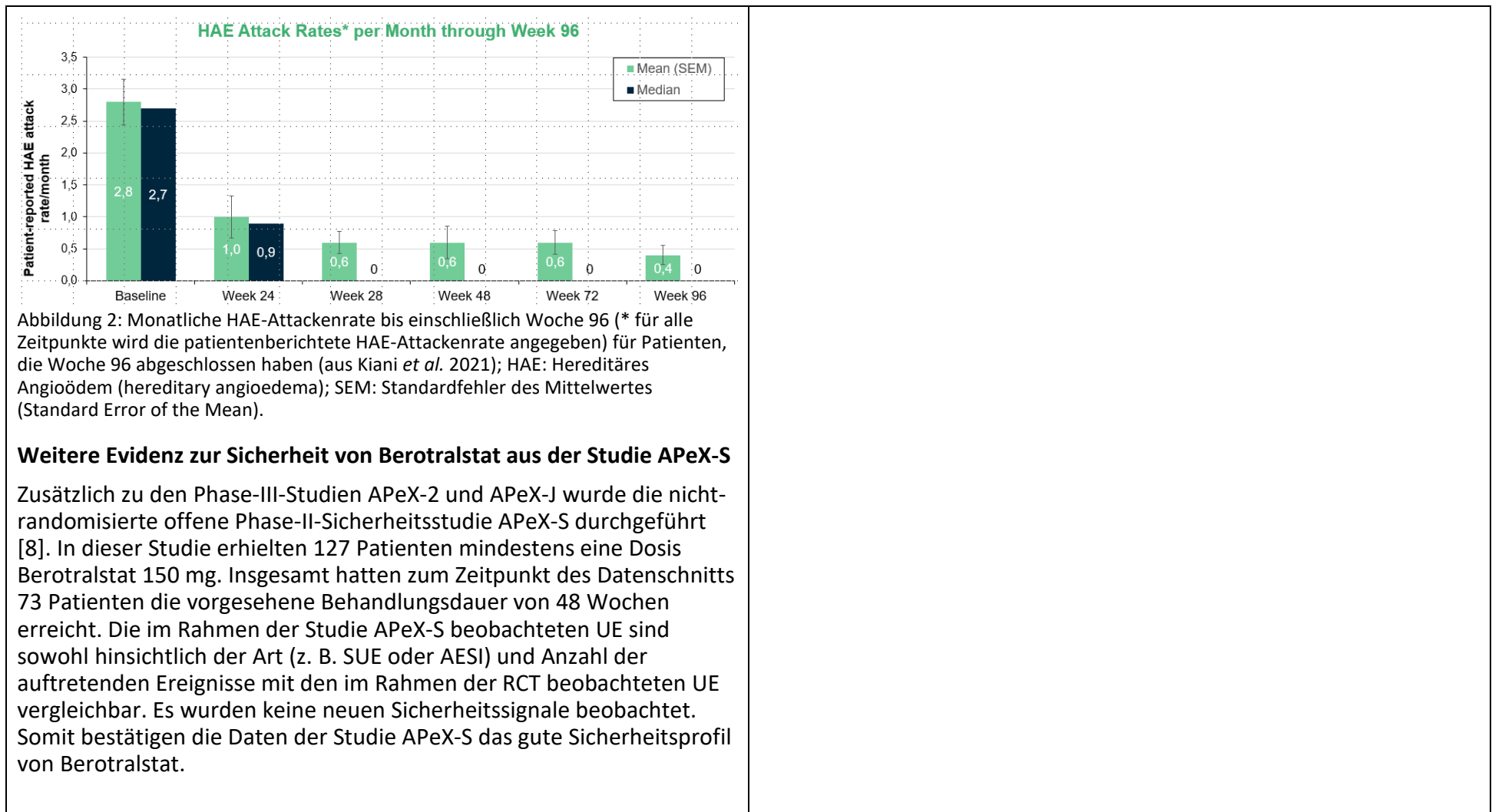
AESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (adverse event of special interest);
 SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Über beide Teile der Studie hinweg wurden als häufigste Nebenwirkungen Infektionen der oberen Atemwege, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Durchfall, Erbrechen, Kopfschmerzen, Blähungen, gastroösophageale Refluxkrankheit und Rückenschmerzen berichtet. Dies ist im Wesentlichen deckungsgleich mit den Angaben der Fachinformation [1].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit über 48 Wochen den medizinischen Nutzen von Berotrastat eindeutig zeigen und somit die Eignung für eine dauerhafte Anwendung im Rahmen einer Langzeit-Prophylaxe deutlich unterstreichen. Ergänzend liegen für einige Patienten bereits Daten aus Teil 3 (Woche 96) der Studie APeX-2 vor [7]. Da in Teil 3 keine

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>Prüfarztbestätigung der Attacken mehr vorgenommen wurde, werden hier für Baseline und die folgenden Wochen die Angaben zu den patientenberichten HAE-Attacken dargestellt. Die Angaben beziehen sich auf die Patienten, die Berotralstat 150 mg erhalten und Woche 96 abgeschlossen haben (Completers Population). Es zeigte sich eine weitere deutliche Reduktion der Attackenrate, so dass in Woche 96 die überwiegende Mehrheit der Patienten (75 %) eine selbstberichtete absolute Attackenfreiheit aufwies (Tabelle 7 und Abbildung 2).</p> <p>Tabelle 7: HAE-Attackenrate (APeX-2, Woche 96)</p> <table border="1" data-bbox="165 715 1099 1102"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="165 715 1099 804">HAE-Attackenrate; Attacken/Monat (SD) Completers Population (n = 20)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 804 629 927">Anzahl Patienten mit selbstberichteter Attackenfreiheit,n (%)</td> <td data-bbox="629 804 1099 927">15/20 (75,0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 927 629 979">Baseline</td> <td data-bbox="629 927 1099 979">2,8 (1,67); Median: 2,7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 979 629 1032">Woche 96</td> <td data-bbox="629 979 1099 1032">0,4 (0,67); Median: 0</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="165 1032 1099 1102">HAE: Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); SD: Standardabweichung (standard deviation)</td> </tr> </tbody> </table>	HAE-Attackenrate; Attacken/Monat (SD) Completers Population (n = 20)		Anzahl Patienten mit selbstberichteter Attackenfreiheit,n (%)	15/20 (75,0)	Baseline	2,8 (1,67); Median: 2,7	Woche 96	0,4 (0,67); Median: 0	HAE: Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); SD: Standardabweichung (standard deviation)		
HAE-Attackenrate; Attacken/Monat (SD) Completers Population (n = 20)											
Anzahl Patienten mit selbstberichteter Attackenfreiheit,n (%)	15/20 (75,0)										
Baseline	2,8 (1,67); Median: 2,7										
Woche 96	0,4 (0,67); Median: 0										
HAE: Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); SD: Standardabweichung (standard deviation)											



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Darstellung des medizinischen Bedarfs hinsichtlich der Langzeitprophylaxe bei Patienten mit HAE</p> <p>Nachfolgend wird näher insbesondere auf die Beeinflussung der Lebensqualität der Patienten mit HAE eingegangen, um die Notwendigkeit einer Langzeitprophylaxe deutlich herauszustellen. Das HAE zeichnet sich durch eine große Unplanbarkeit aufgrund des spontanen Auftretens der HAE-Attacken aus. Patienten mit HAE sind daher stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt und die Erkrankung hat einen großen Einfluss auf das alltägliche Leben und das psychische Wohlbefinden der Patienten [3]. Die täglichen Aktivitäten können dabei so sehr eingeschränkt sein, dass die Patienten einer normalen Tagesgestaltung gar nicht mehr nachgehen können und/oder Hilfe durch ihre Angehörigen benötigen [9].</p> <p>Patienten berichten auch von Ängsten aufgrund ihrer Erkrankung: „Angst vor einer zukünftigen HAE-Attacke“, „Risiko der Weitergabe der Erkrankung an Kinder“, „Angst in Bezug auf Urlaub/Reisen“ sowie hinsichtlich „Panikattacken“ und „Besorgtheit hinsichtlich der HAE-Attacken/-Symptome“ sind in diesem Zusammenhang genannte Ängste [10]. Darüber hinaus besteht eine Korrelation zwischen der Häufigkeit der HAE-Attacken und den Fehltagen der Patienten bzw. deren Angehörigen bei der Arbeit/in der Schule [10]. Ein großer Anteil der Patienten berichtete außerdem darüber, dass ihre Erkrankung sie bezüglich ihrer beruflichen Karriere bzw. Entwicklung und/oder ihrem Bildungsgrad eingeschränkt hat. Ferner wird das HAE auch als Grund für die Notwendigkeit einer Kündigung oder eines Wechsels des Arbeitsplatzes angegeben [10]. Dies verdeutlicht, dass ein großer Bedarf an der Reduzierung der HAE-Attacken und der Verbesserung der</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensqualität der HAE-Patienten besteht. Die deutsche S1-Leitlinie „Leitlinie: Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel“ nennt als Therapieziele das Vermeiden von HAE-Attacken bzw. die Verringerung der Krankheitsaktivität in Bezug auf die Häufigkeit, Schwere und Dauer der HAE-Attacken sowie das Vermeiden des Erstickens und als Folge der vorgenannten Ziele schlussendlich die Normalisierung der Lebensqualität der Patienten [3].</p> <p>Bei Berotralstat handelt es sich um das erste oral einzunehmende Arzneimittel zur Langzeitprophylaxe, welches in klinischen Phase-III-Studien eine signifikante Wirksamkeit gegenüber Placebo zeigen konnte. In Patientenbefragungen mit HAE-Patienten zeigt sich deutlich der Wunsch nach einer derart wirksamen Langzeitprophylaxe [11; 12]. Die aktuell zur Verfügung stehenden Optionen für die Langzeitprophylaxe sind derzeit vorwiegend auf intravenös (Cinryze®) oder subkutan (Berinert® und Takhzyro®) 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 in der Praxis keine relevante Therapieoptionen darstellen.</p> <p>Die von der World Allergy Organization (WAO)/World Allergy Organization (EAACI) Leitlinie als präferierte Langzeitprophylaxe genannten C1-Esterase-Inhibitoren müssen von den Patienten entweder intravenös oder subkutan injiziert werden [13; 14]. Während ihnen insgesamt eine gute Wirksamkeit beschieden wird, konnte jedoch bei einem Teil der Patienten beobachtet werden, dass bei häufiger Injektion von</p>	

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 [3]. 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 bzw. subkutan injiziert werden [13; 14]. 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 unbekannte 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.</p> <p>Bei Berotralstat handelt es sich um ein sogenanntes „small molecule“ durch dessen geringe Größe die Bereitstellung in Form eines oralen Präparates möglich ist. In einer in Deutschland durchgeführten Online-Umfrage wurde mittels des Angioödem-Kontrolltests (angioedema control test, AECT) die aktuelle Krankheitssituation sowohl von Patienten mit als auch ohne HAE-Langzeitprophylaxe erfasst. Daten für den AECT lagen für insgesamt 77 Patienten vor, davon 30 ohne und 47 mit Langzeitprophylaxe. Von den Patienten ohne eine Langzeitprophylaxe erreichten nur 57 % eine gute Krankheitskontrolle, während es bei Patienten mit einer Langzeitprophylaxe 77 % waren.</p>	

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gleichzeitig gaben die Anwender einer Langzeitprophylaxe an, dass ein großes Interesse an einer wirksamen Langzeitprophylaxe in Tablettenform besteht [12]. Zusätzlich ergab eine Umfrage unter US-amerikanischen erwachsenen HAE-Patienten, dass eine orale Einnahme die Behandlungslast nach Empfinden des Patienten im Vergleich zu Arzneimitteln, welche injiziert werden müssen, verringern kann [11]. Die Patienten wünschen sich eine bequeme und einfache Alternative und geben an, ein orales Präparat zu präferieren, auch wenn dieses täglich eingenommen werden muss.</p> <p>Berotalstat 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 [1]. Mit Berotalstat steht eine orale Therapiealternative mit gutem Wirk- und Sicherheitsprofil als Langzeitprophylaxe für HAE-Patienten zur Verfügung, welche zusätzlich den Bedarf der Patienten an einer bequemeren und weniger invasiven Verabreichungsform erfüllt.</p>	

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. Notwendigkeit einer oralen Langzeitprophylaxe als Alternative zu bereits verfügbaren injizierbaren Prophylaxe-Optionen</p> <p>Bei der Entscheidungsfindung für eine Therapie spielen nicht nur die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen eine wichtige Rolle, sondern auch die Art der Verabreichung ist entscheidend. Die Präferenz der Patienten für einen oralen Verabreichungsweg hat sich bei einer Vielzahl von Erkrankungen und Therapiebereichen immer wieder gezeigt. Eine Studie mit Patienten mit Multipler Sklerose ergab eine Präferenz für die orale Verabreichung gegenüber einer intravenösen Infusion oder Injektion [15]. In mehreren Studien zu Krebstherapien wurde festgestellt, dass bei einer Reihe von Krebspatienten orale Behandlungen gegenüber einer intravenösen Verabreichung bevorzugt werden, wobei eine Reihe von Gründen angeführt wurde, darunter größere Flexibilität, Bequemlichkeit, weniger Stress und bessere Lebensqualität [16-18]. Auch in einer Umfrage unter Colitis Ulcerosa-Patienten wurde die orale Behandlung gegenüber subkutanen oder intravenösen Injektionen bevorzugt, selbst wenn die orale Medikation häufiger verabreicht werden musste [19].</p> <p>Geba <i>et al.</i> berichten die Ergebnisse einer im Jahr 2018 in den USA durchgeführten Online-Umfrage, an der insgesamt 75 erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre), bei denen Typ I oder Typ II HAE diagnostiziert wurde, teilnahmen [11]. Patienten mit HAE nannten den Verabreichungsweg als wichtigsten Faktor für ihre Behandlungspräferenz. Mehr als die Hälfte (52 %) der Patienten empfindet die prophylaktische HAE-Behandlung mittels Injektionen als belastend. Die Patienten äußerten den Bedarf an der Entwicklung weniger traumatischer Verabreichungswege, insbesondere solcher, die</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Injektionen vermeiden und einfach und bequem sind. Insgesamt 67 % der Patienten, die bereits eine Prophylaxe einnehmen, gaben an, dass die Vermeidung von Nadelstichen der Hauptgrund ist, warum sie eine orale Prophylaxe ausprobieren würden.</p> <p>Obwohl inzwischen mehrere prophylaktische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, äußern die an der Umfrage teilnehmenden Patienten weiterhin den Wunsch nach einem oral anzuwendenden Arzneimittel. Einfache Anwendung und Vereinbarkeit mit dem Lebensstil sind wichtige Faktoren für die Erwägung einer prophylaktischen HAE-Behandlung. Die Anwender von Prophylaxemedikation geben zwar an, dass sie ihre derzeitigen Medikamente mögen, aber 98 % würden eine orale Behandlung bevorzugen, wenn diese verfügbar wäre. Die meisten HAE-Patienten würden eine neuere Generation oraler prophylaktischer Medikamente vorziehen, welche die Behandlungslast verringern und ihnen ein erfüllteres Leben ermöglichen würde. Insgesamt 98 % der Patienten, die eine bereits eine prophylaktische Behandlung in Anspruch nehmen, und 100 % der Patienten, die bisher keine Prophylaxe in Anspruch nehmen, stimmten der Aussage zu, dass sie ein orales Prophylaxemedikament ausprobieren würden, wenn eines verfügbar wäre. Die Umfrage macht deutlich, dass auch die HAE-Patienten, die mit ihrer Therapie generell zufrieden sind, Vorteile in einer oralen Therapie sehen und diese einer zu injizierenden Therapie gegenüber bevorzugen würden.</p> <p>Ergänzend zu den Angaben der Online-Umfrage in den USA liefert auch eine Online-Umfrage in Deutschland weitere Einblicke in die Patientenpräferenz [12]. Die Ergebnisse dieser mittels eines strukturieren Fragebogens unter 86 HAE-Patienten (Alter > 14 Jahre) in</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Berotralstat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen</p>

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>Deutschland im Zeitraum vom 20.01.2021 bis zum 24.05.2021 durchgeführten Online-Umfrage zeigen, dass ein großes Interesse an einer wirksamen oralen Langzeitprophylaxe. Bei 73 % (35 von 48 Patienten) der Teilnehmer, die aktuell eine Langzeitprophylaxe anwenden, bestand ein großes bis sehr großes Interesse an einer Langzeitprophylaxe in Tablettenform. Bei den Teilnehmern, die aktuell keine Langzeitprophylaxe anwenden, betrug dieser Anteil 53 % (20 von 38 Patienten). Diese Online-Umfrage stützt den aktuellen Bedarf in Deutschland an einer wirksamen oralen Langzeitprophylaxe in Tablettenform wie sie Berotralstat darstellt.</p>	<p>Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Berotralstat zur Langzeitprophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren wurden keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Damit ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p>								
<p>4. Darstellung der Kosten aller relevanten Optionen der Langzeitprophylaxe</p> <p>Ergänzend zu den bereits im Modul 3 dargestellten Kosten werden nachfolgend die Kosten für alle als relevant betrachteten Arzneimittel für die HAE-Langzeitprophylaxe dargestellt:</p> <p>Tabelle 8: Kosten der als relevant betrachteten Arzneimittel für die HAE Langzeitprophylaxe</p> <table border="1" data-bbox="165 1091 1102 1391"> <thead> <tr> <th colspan="2">C1-Esterase-Inhibitor (Cinryze®)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kosten pro Packung auf Basis des AVP</td> <td>1.861,43 € PZN: 13424925 2 Durchstechflaschen à 500 I.E.</td> </tr> <tr> <td>Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte</td> <td>1.756,63 € (1,77 €¹; 103,03 €²)</td> </tr> <tr> <td>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</td> <td>Nicht zutreffend</td> </tr> </tbody> </table>	C1-Esterase-Inhibitor (Cinryze®)		Kosten pro Packung auf Basis des AVP	1.861,43 € PZN: 13424925 2 Durchstechflaschen à 500 I.E.	Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	1.756,63 € (1,77 € ¹ ; 103,03 € ²)	Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der C1-Esterase-Inhibitoren sind Arzneimittel mit unterschiedlichen Dosierungsangaben und Applikationsarten (i.v. und s.c.) verfügbar. Für die Kostenberechnung wird die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.</p>
C1-Esterase-Inhibitor (Cinryze®)									
Kosten pro Packung auf Basis des AVP	1.861,43 € PZN: 13424925 2 Durchstechflaschen à 500 I.E.								
Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	1.756,63 € (1,77 € ¹ ; 103,03 € ²)								
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	Nicht zutreffend								

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Jahrestherapiekosten ³	160.380,32 – 213.781,87 €	
C1-Esterase-Inhibitor (Berinert® 2000/3000)		
Kosten pro Packung auf Basis des AVP	<i>Berinert® 2000</i> 67.392,44 € PZN: 13506600 20 Durchstechflaschen à 2 000 I.E. <i>Berinert® 3000</i> 101.059,96 € PZN: 13506623 20 Durchstechflaschen à 3 000 I.E.	
Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	<i>Berinert® 2000</i> 54.098,28 € (1,77 € ¹ ; 3.845,52 € ² ; 9.446,87 € ³) <i>Berinert® 3000</i> 81.119,60 € (1,77 € ¹ ; 5.768,28 € ² ; 14.170,31 € ⁴)	
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	
Jahrestherapiekosten ⁵	514.485,83 – 703.132,98 €	
Lanadelumab (Takhzyro®)		
Kosten pro Packung auf Basis des AVP	93.862,48 € PZN: 16736329 1 Fertigspritze à 300 mg	
Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte	88.503,48 € (1,77 € ¹ ; 5.357,23 € ²)	

Stellungnehmer: BioCryst Ireland Limited

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	
Jahrestherapiekosten ⁶	191.757,54 – 383.515,08 €	
<p>Alle Preisangaben beruhen auf dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2021.</p> <p>¹ Rabatt nach § 130 SGB V</p> <p>² Rabatt nach § 130a (1) SGB V</p> <p>³ Die Spanne beruht auf der gemäß Fachinformation vorgesehenen Anwendung alle 3 bis 4 Tage sowie eines Verbrauchs von 1 000 I.E. pro Gabe.</p> <p>⁴ Rabatt nach § 130a (3a) SGB V (Preismoratorium)</p> <p>⁵ Die Spanne beruht auf der gemäß Fachinformation vorgesehenen Anwendung zwei Mal pro Woche sowie eines Verbrauchs von 60 I.E./kg Körpergewicht pro Gabe. Hierbei wird für Jugendliche von 12 bis einschließlich 17 Jahren (unteres Ende der Spanne) ein durchschnittliches Körpergewicht von 58,4 kg zu Grunde gelegt und für Erwachsene eines von 77 kg (oberes Ende der Spanne).</p> <p>⁶ Die Spanne beruht auf der gemäß Fachinformation vorgesehenen Anwendung von 300 mg Lanadelumab alle 2 bzw. alle 4 Wochen.</p> <p>Quellen: [13; 14; 20]</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); I.E.: Internationale Einheit; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Literaturverzeichnis

1. BioCryst Ireland Limited 2021. Fachinformation ORLADEYO® 150 mg Hartkapseln; Stand: 30.04.2021.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. IQWiG-Berichte – Nr. 1200; Berotralstat (hereditäres Angioödem) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung (Auftrag A21-80; Version 1.0; Stand: 13.09.2021).
3. Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M., Biedermann, T., Greve, J., Hartmann, K., Magerl, M., Martinez-Saguer, I., Maurer, M., Ott, H., Schauf, L., Staubach, P. & Wedi, B. 2019. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo Journal International*, 28, 16-29.
4. BioCryst Ireland Limited 2021. Berotralstat (ORLADEYO®) - Modul 4 A. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4855/2021_06_03_Modul4A_Berotralstat.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6 in Kraft getreten am 28. August 2021). https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf.
6. Wedner, H. J., Aygören-Pürsün, E., Bernstein, J., Craig, T., Gower, R., Jacobs, J. S., Johnston, D. T., Lumry, W. R., Zuraw, B. L., Best, J. M., Iocca, H. A., Murray, S. C., Desai, B., Nagy, E., Sheridan, W. P. & Kiani-Alikhan, S. 2021. Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Berotralstat (BCX7353) as an Oral Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema: Results of APeX-2 Through 48 Weeks (Part 2). *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9, 2305-14.e4.
7. Kiani, S., Jacobs, J., Desai, B., Aggarwal, K., Murray, S. C., Iocca, H. & Lumry, W. R. 2021. Durable Reduction in Hereditary Angioedema (HAE) Attack Rates with Berotralstat Over 24 Months: Results from the Phase 3 APeX-2 Study.
8. Farkas, H., Stobiecki, M., Peter, J., Kinaciyan, T., Maurer, M., Aygören-Pürsün, E., Kiani-Alikhan, S., Wu, A., Reshef, A., Bygum, A., Fain, O., Hagin, D., Huissoon, A., Jeseňák, M., Lindsay, K., Panovska, V. G., Steiner, U. C., Zubrinich, C., Best, J. M., Cornpropst, M., Dix, D., Dobo, S. M., Iocca, H. A., Desai, B., Murray, S. C., Nagy, E. & Sheridan, W. P. 2021. Long-term safety and effectiveness of berotralstat for hereditary angioedema: The open-label APeX-S study. *Clinical and Translational Allergy*, 11, e12035.
9. Caballero, T., Aygören-Pürsün, E., Bygum, A., Beusterien, K., Hautamaki, E., Sisic, Z., Wait, S. & Boysen, H. B. 2014. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy and asthma proceedings*, 35, 47-53.
10. Aygören-Pürsün, E., Bygum, A., Beusterien, K., Hautamaki, E., Sisic, Z., Wait, S., Boysen, H. B. & Caballero, T. 2014. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet journal of rare diseases*, 9, 99.
11. Geba, D., Mohd Sani, J., Gascon, M., Hahn, R., Aggarwal, K. & Rosselli, J. 2021. Hereditary angioedema patients would prefer newer-generation oral prophylaxis. *Journal of drug assessment*, 10, 51-6.
12. Magerl, M., Martinez-Saguer, I., Schauf, L., Pohl, S. & Brendel, K. 2021. Was sagen die Patienten? Ergebnisse einer Online Umfrage unter HAE-Patienten in Deutschland.
13. Shire Services BVBA 2020. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: 10/2020.

14. CSL Behring GmbH 2020. Fachinformation Berinert 2000/3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur subkutanen Anwendung. Stand: 10/2020.
15. Mansfield, C., Thomas, N., Gebben, D., Lucas, M. & Hauber, A. B. 2017. Preferences for Multiple Sclerosis Treatments: Using a Discrete-Choice Experiment to Examine Differences Across Subgroups of US Patients. *International journal of MS care*, 19, 172-83.
16. Chiba, T., Hiraoka, A., Mikami, S., Shinozaki, M., Osaki, Y., Obu, M., Ohki, T., Mita, N., Ledesma, D., Yoshihara, N., Beusterien, K., Amos, K., Bridges, J. F. & Yokosuka, O. 2019. Japanese patient preferences regarding intermediate to advanced hepatocellular carcinoma treatments. *Patient preference and adherence*, 13, 637-47.
17. Eek, D., Krohe, M., Mazar, I., Horsfield, A., Pompilus, F., Friebe, R. & Shields, A. L. 2016. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient preference and adherence*, 10, 1609-21.
18. Twelves, C., Gollins, S., Grieve, R. & Samuel, L. 2006. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 17, 239-45.
19. Boeri, M., Myers, K., Ervin, C., Marren, A., DiBonaventura, M., Cappelleri, J. C., Hauber, B. & Rubin, D. T. 2019. Patient and physician preferences for ulcerative colitis treatments in the United States. *Clinical and experimental gastroenterology*, 12, 263-78.
20. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 2020. Fachinformation Takhzyro 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 07/2020.

5.2 Stellungnahme: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	28. September 2021
Stellungnahme zu	Berotralstat/Orladeyo®
Stellungnahme von	<i>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG</i> <i>Jägerstraße 27</i> <i>10117 Berlin</i> <i>Deutschland</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 15. September 2021 die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a SGB V für den Wirkstoff Berotralstat (Orladeyo®) veröffentlicht.</p> <p>Berotralstat ist zugelassen bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrende Attacken des hereditären Angioödems (HAE).</p> <p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) vertreibt in Deutschland die Fertigarzneimittel Cinryze 500 I.E.® (C1-Esterase-Inhibitor) und Takhzyro® (Lanadelumab) zur Behandlung des HAE, und ist somit gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1 Satz 1 VerfO als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur schriftlichen Stellungnahme berechtigt (1, 2).</p> <p>Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Berotralstat.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17, Tab. 9	<p>„4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</p> <p>Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr</p> <p>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</p> <p>eine routinemäßige-Prophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor^b“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind in der Tabelle 9 des IQWiG-Berichts nicht sachgerecht dargestellt. In der Kostendarstellung sind aufgrund der Unterschiedlichkeit der verfügbaren Fertigarzneimittel die intravenöse (i. v.) und die subkutane (s. c.) Darreichungsform des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH) zu berücksichtigen (1, 3). Beide sind gleichermaßen wirtschaftlich.</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2021).</p> <p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der C1-Esterase-Inhibitoren sind Arzneimittel mit unterschiedlichen Dosierungsangaben und Applikationsarten (i.v. und s.c.) verfügbar. Für die Kostenberechnung wird die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es handelt sich bei den verfügbaren Fertigarzneimitteln um nicht gegeneinander austauschbare Therapieformen mit diesem die zVT repräsentierenden Wirkstoff C1-INH.</p> <p>In der mündlichen Anhörung vom 11. Juni 2019 des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Lanadelumab (Takhzyro®) sagte Herr Prof. Dr. Magerl aus, dass die Selbstanwendung der intravenösen Prophylaxe zweimal wöchentlich eine Herausforderung für die Patienten darstellt, die je nach Geschicklichkeit und Venenstatus zwar früher oder später erlernt werden kann, aber von kaum einem Patienten gerne durchgeführt wurde (4). Für Patienten, für die eine Langzeitprophylaxe mit C1-INH angezeigt ist, für die die intravenöse Selbstbehandlung mit C1-INH aus patientenindividuellen und/oder medizinischen Gründen jedoch nicht zweckmäßig ist, steht mit der subkutanen Darreichungsform eine therapeutische Alternative im Rahmen der benannten zVT zur Verfügung, die zweckmäßig und wirtschaftlich eingesetzt werden kann.</p> <p>Es können folglich nicht alle HAE-Patienten, die für eine Routineprophylaxe in Frage kommen, mit einer einzelnen Darreichungsform der C1-INH ausreichend versorgt werden.</p> <p>Dass beide Darreichungsformen nicht gleichermaßen zweckmäßig sind, ergibt sich ebenso aus der unterschiedlichen Bioverfügbarkeit.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Bioverfügbarkeit ist ein relevanter Aspekt bei der Frage, ob Arzneimittel miteinander vergleichbar sind. So berücksichtigt die G-BA Verfahrensordnung beispielsweise im Rahmen der Feststellung zu den Gemeinsamkeiten unterschiedlicher Fertigarzneimittel desselben Wirkstoffs eine für die Therapie bedeutsame unterschiedliche Bioverfügbarkeit als Ausschlusskriterium (5). Von einer unterschiedlichen, für die Therapie bedeutsamen Bioverfügbarkeit ist auszugehen, die wenn es zur Behandlung von HAE-Patienten kommt, eine gleichwertige Substitution der i. v.- durch die s. c.-Darreichungsform der C1-INH-Therapie und entgegengesetzt nicht möglich macht. Die Fertigarzneimittel Cinryze 500 I.E.[®] und Berinert 2000/3000[®] sind folglich nicht gegeneinander austauschbar und auch nicht gleichermaßen zweckmäßig.</p> <p>Die selektierte Darstellung des intravenösen C1-INH Cinryze 500 I.E.[®] in der Kostentabelle 9 ist in diesem konkreten Fall unsachgemäß. Aufgrund der maßgeblichen therapierelevanten Unterschiede und weil nicht alle HAE-Patienten lediglich mit dem einen oder anderem Präparat adäquat und ausreichend versorgt werden können, sind beide Fertigarzneimittel mit C1-INH als im jeweiligen Therapiekontext wirtschaftlich anzusehen und darzustellen. Ein Verweis auf die Wirtschaftlichkeit des einen Fertigarzneimittels ist auch vor dem Hintergrund der festgelegten</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>DDD (definierte Tagesdosis, defined daily dose) für C1-INH nicht plausibel (6).</p> <p>Der jährlich aktualisierte Katalog „Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben für den deutschen Arzneimittelmarkt“ informiert gemäß § 73 Abs. 8 SGB V über eine zweckmäßige, sichere und wirtschaftliche Arzneitherapie in Deutschland.</p> <p>Für den Wirkstoff C1-INH wurde die DDD auf 1400 I.E. festgesetzt (6). Dieser konkrete DDD-Wert offenbart, dass in der wirtschaftlichen, zweckmäßigen Versorgung die subkutane C1-INH-Prophylaxe zu berücksichtigen ist, da eine Tagesdosis von 1400 I.E. unter Berücksichtigung der empfohlenen Dosierung laut Fachinformation nur bei Zugrundelegung der Dosierung der subkutanen Darreichungsform von 60 mg/kg Körpergewicht zweimal wöchentlich (Berinert 2000/3000®) resultieren kann, jedoch nicht bei alleiniger Zugrundelegung der intravenösen Anfangsdosierung von 1000 I.E. alle 3-4 Tage (Cinryze 500 I.E.®).</p> <p>Es ist zusammenfassend festzuhalten, dass sowohl die i. v. als auch die s. c. Darreichungsform des C1-INH wirtschaftlich ist, beide</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jedoch nicht für alle HAE-Patienten, für die eine Routineprophylaxe indiziert ist, gleichermaßen zweckmäßig sind.</p> <p>Beide Darreichungsformen des C1-INH sind folglich in der Kostendarstellung in Tabelle 9 zu berücksichtigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <i>Implementierung der Arzneimittelkosten in € der subkutanen Darreichungsform der routinemäßigen-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor.</i></p>	

Literaturverzeichnis

1. Shire Services B. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: Oktober 2020]. 2020.
2. Shire Pharmaceuticals Ireland L. Fachinformation TAKHZYRO® 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [Stand Juli 2020]. 2020.
3. CSL Behring GmbH. Fachinformation Berinert 2000/3000® [Stand: Oktober 2020]. 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Lanadelumab (hereditäres Angioödem) – Mündliche Anhörung, Wortprotokoll. 2019;D-420.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung. 2021.
6. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. 2021.

5.3 Stellungnahme: CSL Behring GmbH

Datum	6. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Berotrastat / Orladeyo®
Stellungnahme von	<i>CSL Behring GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Im Anwendungsgebiet hereditäres Angioödem (Prophylaxe, ≥ 12 Jahre) wird als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) eine Langzeitprophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) benannt. In Deutschland sind zwei Arzneimittel mit dem Wirkstoff C1-INH im Vertrieb, die zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) zugelassen sind: Cinryze 500 I.E.[®] und Berinert 2000/3000[®]. Die beiden Arzneimittel unterscheiden sich unter anderem in der Applikationsart – Berinert 2000/3000[®] wird subkutan, Cinryze 500 I.E.[®] intravenös injiziert. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) stellt in Modul 3 A die Kostenangaben für das Arzneimittel Cinryze[®] stellvertretend für die ZVT dar, da dieses Arzneimittel die wirtschaftlichste Alternative sei.</p> <p>Position CSL Behring</p> <p>Aus Sicht von CSL Behring können die beiden Arzneimittel Cinryze 500 I.E.[®] und Berinert 2000/3000[®] nicht als gleichwertige und somit austauschbare ZVT im Anwendungsgebiet angesehen werden. Die ausschließliche Berücksichtigung der Therapiekosten des günstigeren Arzneimittels ist deshalb nicht angemessen. Dies wird nachfolgend erläutert.</p> <p>Begründung der Position</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2021).</p> <p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der C1-Esterase-Inhibitoren sind Arzneimittel mit unterschiedlichen Dosierungsangaben und Applikationsarten (i.v. und s.c.) verfügbar. Für die Kostenberechnung wird die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die intravenöse C1-INH-Substitutionstherapie (C1-INH IV) (Dosis 1.000 IE 2x/Woche) gilt als prophylaktisch wirksam und sicher bei HAE und wird daher in Deutschland zur Prävention von HAE-Attacken empfohlen (1). Allerdings zeigt eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) (2), dass Patienten weiterhin unter Durchbruchsattacken leiden und eine ausreichende Krankheitskontrolle unter einer Therapie mit C-INH IV nur bedingt möglich ist. Die Anzahl der HAE-Attacken reduzierten sich in einer Zwölf-Wöchigen Studien-Perioden von 12,7 auf weiterhin 6,3 Attacken (1000 I.E. C1-INH IV zweimal wöchentlich).</p> <p>HAE-Attacken sind unvorhersehbar, stark einschränkend und potenziell lebensbedrohlich. Das unbehandelte Larynxödem bei HAE-C1-INH ist mit einer Mortalität von etwa 30% assoziiert (3). Um das Ziel zu erreichen, dass Patienten mit einem HAE-C1-INH ein möglichst normales Leben führen können, wurde an der Entwicklung neuer Therapieoptionen gearbeitet (4).</p> <p>Aufgrund der mangelnden Symptomkontrolle unter einer C1-INH IV Therapie und der mit der IV-Administration einhergehenden Applikationsproblematik und Risiken wurde ein kleinvolumiges, subkutan applizierbares C1-INH-Konzentrat (Berinert® 2000/3000) entwickelt und in verschiedenen Studien untersucht. Eine Phase-II-Studie zeigt den dosisabhängigen Anstieg des Talspiegels funktionaler C1-INH-Aktivität auf über 40%, was eine klinisch relevante, prophylaktische Wirksamkeit nahelegt (5). In der Phase-III-Studie – eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblind Studie - wurden Wirksamkeit und Sicherheit des subkutanen Berinert® 2000/3000 bei Patienten mit HAE Typ I und II untersucht. Es zeigte sich</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine signifikante Reduktion der HAE-Attacken im Median um 95% bei einer Dosierung von 60 IE/kg KG sowie eine Reduktion der Notfallmedikation im Median um > 99% bei einer Dosierung von 60 IE/kg KG – jeweils verglichen mit der Placebo-Kontrollgruppe (6). Bis dahin existierten keine direkten Vergleichsstudien zum Einfluss der Applikationsform auf die Wirksamkeit von C1-INH in der Prophylaxetherapie. In einer post hoc durchgeführten Subgruppenanalyse zur COMPACT-Studie wurde dieser Einfluss erstmalig untersucht. Die Anzahl der HAE-Attacken reduzierte sich unter der subkutanen Prophylaxe mit C1-INH vs. der bisherigen intravenösen C1-INH-Prophylaxetherapie um 73,8%. Die Analyse weist somit auf eine klinisch relevante Verbesserung der Prophylaxe von HAE-Attacken durch die subkutane C1-INH-Applikation hin (7).</p> <p>Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studien eine höhere Wirksamkeit gezeigt haben, wenn der C1-Inhibitor subkutan in einer höheren Dosis verabreicht wird. Der subkutane Weg reduziert auch die mit dem intravenösen Weg verbundenen Applikations-Problematik und vermeidet die Gefahren einer wiederholten Venenpunktion und Verweilkatheter (8).</p> <p>Auf Basis dieser verfügbaren Evidenz sind sich internationale Experten einig, dass subkutanes pdC1-INH oder Lanadelumab als Erstlinien-Therapie geeignet sind. Deshalb empfehlen die internationalen Leitlinien neben Lanadelumab ausschließlich die subkutane C1-INH-Substitutionstherapie als Mittel der ersten Wahl zur HAE-Langzeitprophylaxe (9).</p> <p>Vor dem ausgeführten Hintergrund ist aus Sicht von CSL Behring einer reinen Kostenvergleich zwischen den Arzneimitteln Cinryze 500 I.E.® Berinert 2000/3000® nicht zielführend; Bei der C1-INH IV Therapie</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(Cinryze 500 I.E.®) kann deshalb nicht von einem „wirtschaftlicheren“ Präparat ausgegangen werden. Die Therapiekosten der subkutanen C1-INH-Substitutionstherapie (Berinert 2000/3000®) sind aus Sicht von CSL Behring im weiteren Verfahren zu berücksichtigen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- 1) Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M., & Autoren, u. w. (2019). Leitlinie: Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. *Allergo J Int* 2019; 28: 16–29.
- 2) Zuraw, B., Busse, P., White, M., & Autoren, u. w. (2010). Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:513-22.
- 3) Bork, K., Staubach, K., & Eckardt, A. a. (2006). Symptoms, Course, and Complications of Abdominal Attacks in Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Am J Gastroenterol* 2006;101:619–627).
- 4) Maurer, M., Aygören-Pürsün, E., Banerji, A., & Autoren, u. w. (2021). Consensus on treatment goals in hereditary angioedema: a global Delphi initiative. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.05.016>.
- 5) Zuraw, B., Cicardi, M., H, L., & Autoren, u. w. (2015). Phase II study results of a replacement therapy for hereditary angioedema with subcutaneous C1-inhibitor concentrate. *Allergy* 2015; 70: 1319–1328.
- 6) Longhurst, H., Cicardi, M., Craig, T., & Autoren, u. w. (2017). Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376:1131-40.
- 7) Craig, T., Lumry, W., Cicardi, M., & Autoren, u. w. (2019). Treatment effect of switching from intravenous to subcutaneous C1-inhibitor for prevention of hereditary angioedema attacks: COMPACT subgroup findings. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL PRACT*; <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.007>.
- 8) Gandhi, P., Gentry, W., & Bottorff, M. (2012). Thrombotic Events Associated with C1 Esterase Inhibitor Products in Patients with Hereditary Angioedema: Investigation from the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *Pharmacotherapy* 2012;32(10):902–909.
- 9) Betschel, S., Badiou, J., Binkley, K., & Autoren, u. w. (2019). The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* (2019) 15:72.

5.4 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	04. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Berotrastat / Orladeyo
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei Berotralstat handelt es sich um einen oral einzunehmenden Plasmakallikrein-Inhibitor zur Anwendung bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE).</p> <p>Das HAE zeichnet sich durch eine große Unplanbarkeit aus, da HAE-Attacken spontan auftreten können. Dadurch sind Patienten mit HAE stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Die Erkrankung beeinträchtigt das alltägliche Leben und das psychische Wohlbefinden der Patienten. Einschränkungen können so nachhaltig sein, dass eine normale Tagesgestaltung nicht oder nur mit Hilfe möglich ist. Aus diesen Zusammenhängen ergibt sich eine medizinische Notwendigkeit für die Durchführung einer Langzeitprophylaxe bei Patienten mit HAE.</p> <p>Für eine derartige Langzeitprophylaxe steht mit Berotralstat neben intravenös oder subkutan zu injizierenden Arzneimitteln nun erstmalig eine orale Therapieoption zur Verfügung.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.10.2021
Stellungnahme zu	Berotrastat (Orladeyo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. September 2021 eine Nutzenbewertung des IQWiG zu Berotralstat (Orladeyo) von BioCryst Pharma Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Berotralstat ist zugelassen bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE). Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Auch vom Hersteller wird ein Zusatznutzen nicht beansprucht.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind</p>	<p>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	<ol style="list-style-type: none">1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.6 Stellungnahme: Prof. Dr. med. Marcus Maurer

Datum	06. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Berotralstat/Orladeyo
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Marcus Maurer Charité – Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1 10117 Berlin Telefon: +49 30 450 518 042 Fax: +49 30 450 518 972

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus Maurer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Hinblick auf die zu dem Arzneimittel Orladeyo® am 15.09.2021 veröffentlichte Nutzenbewertung des IQWiGs möchte ich nachfolgend zu einigen medizinischen Aspekten Stellung nehmen.</p> <p>Das HAE ist eine durch eine Fehlregulation des Kontaktaktivierungssystems ausgelöste seltene genetische Erkrankung. Patienten entwickeln akut auftretende lokalisierte Schwellungen (im Rahmen des HAE auch bezeichnet als Attacken), die ein bis maximal sieben Tage andauern und in nicht planbaren unregelmäßigen Abständen immer wieder auftreten können [1]. Bezüglich des HAE gilt es drei Aspekte besonders hervorzuheben, welche die Patienten erheblich belasten und in ihrer Lebensqualität einschränken:</p> <ul style="list-style-type: none">- Lokalisation der Attacken: Die Attacken sind nicht auf bestimmte Körperregionen begrenzt, sondern können den gesamten Körper betreffen. So treten die Attacken beispielsweise in Form von Schwellungen der Haut oder des Gastrointestinaltrakts, aber auch im Bereich von Kehlkopf und Rachen auf. Insbesondere letztere – auch als laryngeale Attacken bezeichnet – können lebensbedrohlich sein und zum Tod durch Ersticken führen. Bei ihnen handelt es sich um die häufigste krankheitsbedingte Todesursache bei HAE-Patienten [2; 3]. Tritt eine laryngeale Attacke auf, stellt dies immer einen akuten Notfall dar und der Patient muss im nächstgelegenen Krankenhaus entsprechend überwacht und medizinisch betreut werden [1]. Aber auch gastrointestinale Attacken können für den Patienten äußerst	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Orladeyo mit dem Wirkstoff Berotralstat.</p> <p>Berotralstat ist zugelassen bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren zur Langzeitprophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor bestimmt.</p> <p>Es wurden keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus Maurer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unangenehm sein, da sie mit krampfartigen Abdominalschmerzen einhergehen können, welche in ihrer Stärke qualitativ von den Patienten auch mit Geburtsschmerzen verglichen werden. Hinzu kommt das Risiko von Fehldiagnosen und entsprechenden Fehlbehandlungen in diesen Fällen, da bei einigen Patienten die Attacke nicht als Ausprägung des HAE, sondern beispielsweise als Appendizitis eingestuft werden [1; 3; 4].</p> <ul style="list-style-type: none">- Unplanbarkeit der Attacken: Die auftretenden Attacken sind bezüglich dreier Punkte nicht planbar: Zeitpunkt des Auftretens, Dauer und Schwere. In der Literatur werden zwar über Vorzeichen einer Attacke (sog. Prodromi) wie z. B. Müdigkeit oder Abgeschlagenheit sowie Triggerfaktoren für das Auftreten einer Attacke wie z. B. physikalische Krafteinwirkungen in Form von dentalen Eingriffen oder bei Frauen auch hormonelle Veränderungen im Verlauf des Menstruationszyklus berichtet; diese treten jedoch nicht regelhaft auf und bei demselben Patienten kann eine Attacke durch einen entsprechenden Trigger ausgelöst werden, die nächste Attacke dann aber wieder spontan auftreten [1]. Die eigentliche Dauer der Attacke ist wie bereits zuvor beschrieben variabel und kann zwischen einem und maximal sieben Tagen betragen [1]. Hierfür gibt es keinen zuverlässigen Prädiktor und auch die Schwere der Attacken ist nicht vorhersehbar. Die Unterschiede in der Attackenschwere sind sowohl intra- als auch interindividuell äußerst ausgeprägt [1; 3; 5]. Neben der eigentlichen Symptomatik des HAE führen diese	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus Maurer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aspekte insgesamt zu einer starken Beeinflussung der Lebensqualität der Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none">- Psychologischer Einfluss auf die Patienten und Einfluss auf ihre Lebensqualität: Der Einfluss des HAE auf die Lebensqualität der Patienten wurde umfänglich im Rahmen der Studie HAE-BOIS-Europe untersucht [5; 6]. Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Lokalisation der Attacke im Hinblick auf die Beeinflussung der Lebensqualität keine Rolle spielt, lediglich das Ausmaß variiert in Abhängigkeit von der Schwere der Attacke. So können bei sehr schmerzhaften Attacken die Einschränkungen so stark sein, dass ein normaler Tagesablauf für die Patienten nicht möglich ist [5]. Nicht zu vernachlässigen ist ebenfalls der psychologische Aspekt: HAE-Patienten weisen ganz ausgeprägte Ängste aus, die größte Angst ist hierbei die Weitergabe der Erkrankung an die Nachkommen – eine weitere Angst ist natürlich die Angst vor der nächsten Attacke [5]. Außerdem wurden Daten zur Erfassung von Angst und Depression mittels der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) erhoben, welche noch einmal deutlich die Angst der Patienten zeigen – 38 % der aus Deutschland stammenden teilnehmenden Patienten wiesen hier klinisch signifikante Werte auf – und auch die Tatsache, dass einige Patienten (8 % der aus Deutschland stammenden teilnehmenden Patienten) durch das HAE so stark belastet sind, dass sie unter Depressionen leiden [5].	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus Maurer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Basierend auf den vorherigen Ausführungen wird deutlich, dass eine Vermeidung der Attacken von höchster Wichtigkeit für die Patienten ist, insbesondere bei denjenigen, die besonders schwere Attacken aufweisen, häufig unter Attacken leiden und/oder ihre Attacken mit im Fall einer Attacke akut anzuwendenden Medikamenten nicht hinreichend behandeln können.</p> <p>Primär standen bislang als effektive Möglichkeiten für die Langzeitprophylaxe mittels Injektion (intravenös oder subkutan) die C1-Inhibitoren Cinryze® und Berinert® sowie Takhzyro® mit dem Wirkstoff Lanadelumab zur Verfügung. Es fehlte jedoch bisher die Möglichkeit, eine Langzeitprophylaxe auch in oraler Form mit im Rahmen klinischer Studien bestätigter Wirksamkeit durchführen zu können. Dies ist beispielsweise wichtig für Patienten, die keine Injektionen wünschen, oder Patienten, die eine einfacher zu handhabende Prophylaxemöglichkeit wünschen, welche im Gegensatz zu den mittels Injektion verabreichten Prophylaxeoptionen keine Kühlung erfordert. HAE Patienten und ihre behandelnden Ärzte erhalten mit Orladeyo® eine weitere wichtige Therapieoption, welche mehr Flexibilität zur Berücksichtigung individueller Präferenzen bietet.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M., Biedermann, T., Greve, J., Hartmann, K., Magerl, M., Martinez-Saguer, I., Maurer, M., Ott, H., Schauf, L., Staubach, P. & Wedi, B. 2019. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo Journal International*, 28, 16-29.
2. Bork, K., Hardt, J. & Witzke, G. 2012. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 130, 692-7.
3. Bork, K., Meng, G., Staubach, P. & Hardt, J. 2006. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *The American journal of medicine*, 119, 267-74.
4. Maurer, M., Magerl, M., Ansotegui, I., Aygören-Pürsün, E., Betschel, S., Bork, K., Bowen, T., Balle Boysen, H., Farkas, H., Grumach, A. S., Hide, M., Katelaris, C., Lockey, R., Longhurst, H., Lumry, W. R., Martinez-Saguer, I., Moldovan, D., Nast, A., Pawankar, R., Potter, P., Riedl, M., Ritchie, B., Rosenwasser, L., Sánchez-Borges, M., Zhi, Y., Zuraw, B. & Craig, T. 2018. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*, 73, 1575-96.
5. Caballero, T., Aygören-Pürsün, E., Bygum, A., Beusterien, K., Hautamaki, E., Sisic, Z., Wait, S. & Boysen, H. B. 2014. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy and asthma proceedings*, 35, 47-53.
6. Aygören-Pürsün, E., Bygum, A., Beusterien, K., Hautamaki, E., Sisic, Z., Wait, S., Boysen, H. B. & Caballero, T. 2014. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet journal of rare diseases*, 9, 99.

5.7 Stellungnahme: Dr. Emel Aygören-Pürsün, Universitätsklinikum Frankfurt

Datum	06. Oktober 2021
Stellungnahme zu	Berotrastat (Orladeyo)
Stellungnahme von	Dr. Emel Aygören-Pürsün, Universitätsklinikum Frankfurt Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Angioödem-/ HAE-Ambulanz Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt am Main

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Emel Aygören-Pürsün

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Hereditäre Angioödem mit C1-Inhibitor-Mangel (HAE-C1INH) ist eine seltene hereditäre Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von 1,5:100.000. (Aygören-Pürsün et al OJRD 2018) Ein quantitativer oder funktioneller Mangel an C1-Inhibitor geht mit rezidivierenden Schwellungen des subkutanen und submukösen Gewebes einher. Klinisch äußert sich dies in rezidivierenden Schwellungen verschiedener Körperteile: Gesicht, Extremitäten und Rumpf können bei Hautschwellungen betroffen sein. Schleimhautschwellungen können im Gastrointestinal (GI)-Trakt oder in den oberen Luftwegen, hier insbesondere im Larynx, lokalisiert sein. Gastrointestinale Attacken führen zu Ileus- bzw. Subileussymptomatik. Schwellungen im Bereich der oberen Luftwege (Zunge, Pharynx, besonders auch Larynx), sind als lebensbedrohlich anzusehen. Die Letalität von Larynxödemen ist hoch (Bork et al. 2012). In vielen HAE-C1INH Familien sind ein oder mehrere Familienmitglieder durch Asphyxie zu Tode gekommen</p> <p>Das klinische Bild des HAE zeichnet sich durch große Variabilität hinsichtlich Frequenz, Lokalisation und Schweregrad der Schwellungsattacken aus. Im überwiegenden Fall ist der Zeitpunkt der nächsten HAE-Attacke nicht vorhersehbar. Die Variabilität und Nicht-Vorhersehbarkeit der Erkrankung ist ein für die Patienten besonders belastender Faktor.</p> <p>Zur Therapie akuter Angioödemattacken stehen intravenös bzw. subkutan zu verabreichende Präparate zur Verfügung. Es handelt sich um drei verschiedene intravenös applizierbare C1-Inhibitorkonzentrate, sowie einen Bradykinin-Rezeptorantagonisten (Icatibant) zur</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Emel Aygören-Pürsün

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Subkutaninjektion. Aufgrund der Nichtvorhersehbarkeit von Zeitpunkt, Lokalisation und Schweregrad der Angioödemattacken werden Patienten dazu angeleitet, stets Medikamente zur Behandlung akuter Attacken mit sich zu führen.</p> <p>Therapieoptionen zur Langzeitprophylaxe von HAE- Attacken umfassen intravenös bzw. subkutan applizierten C1-Inhibitor, welcher in 2 bis 4tägigen Abständen angewendet wird sowie Lanadelumab, welches in 2 bis 4wöchigen Abständen subkutan angewendet wird.</p>	
<p>Wie vom PU im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß 35a SGB V Modul 3, S. 38, in Tabelle 3-8 dargelegt, beträgt die Anzahl der Behandlungen mit Berotralstat 365 pro Jahr, die Anzahl der Behandlungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie C1-Inhibitor jedoch immerhin auch 91,3 – 121,7 pro Jahr, ausgehend von einem Injektionsintervall von 3-4 Tagen. Neben der eigenen klinischen Erfahrung, dass die i.v. C1-Inhibitor Langzeitprophylaxe in vielen Fällen 2tägige Intervalle, mithin 182 Anwendungen im Jahr erfordern kann, ist zu beachten, dass diese Anwendungen alle intravenös erfolgen, mit den damit verbundenen Belastungen. Diese umfassen die aufwändige Vorratshaltung und Logistik der Präparate, die Erfordernis passender Begleitumstände für die sachgemäße Herstellung der Injektionslösung und die Durchführung der intravenösen Injektion, sowie die oft schmerzhaft Injektion selbst. Dass die orale Anwendung eines Arzneimittels weniger traumatisch ist als eine Injektion, muss nicht erörtert werden. Auch sollte der Langzeitcharakter der Belastungen einer intravenösen Langzeitprophylaxe beachtet werden.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Orladeyo mit dem Wirkstoff Berotralstat.</p> <p>Berotralstat ist zugelassen bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren zur Langzeitprophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Routine-Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor bestimmt.</p> <p>Es wurden keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Emel Aygören-Pürsün

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es ist daher nachvollziehbar, dass von Betroffenen die Entwicklung von Therapieformen, die einfach und ohne Injektion angewendet werden, dringlich gefordert wird (https://www.fda.gov/media/113509/download). Aus dieser Forderung wird erkennbar, dass Betroffene eine orale Therapie der injektionsbasierten Therapie vorziehen, aus Sicht der Betroffenen die orale Anwendung per se mithin einen Zusatznutzen darstellt.</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i></p> <p>Die berechnete Forderung Betroffener nach nicht- injektionsbasierten Therapieformen sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
S. 19	<p>In der Nutzenbewertung wurde die Befürchtung geäußert, dass in der Ermittlung der Obergrenze der HAE- Prävalenz durch Sekundärdatenanalyse „potenziell zu wenig Patientinnen und Patienten mit HAE eingeschlossen worden sein“ könnten, da Verordnungen von Tranexamsäure nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Anmerkung: Hierzu kann festgestellt werden, dass Tranexamsäure in der Therapie des HAE in Deutschland quantitativ keine Rolle spielt, obgleich eine Zulassung für HAE besteht. So wird Tranexamsäure auch in der eigenen Versorgung von HAE-Patienten aufgrund von Nicht-Effektivität nicht eingesetzt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Obergrenze der Prävalenz ist nicht unterschätzt, und kann als solche angenommen werden.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung. Dem Beschluss werden die Zahlen aus dem Beschluss zu Lanadelumab vom 04. November 2021 im gleichen Anwendungsgebiet zugrunde gelegt. Diese Angaben sind jedoch mit folgenden Unsicherheiten behaftet:</p> <p>Die Berechnung der unteren Grenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland basiert auf einer (im Vergleich zu anderen Ländern niedrigen) geschätzten HAE-Prävalenzrate für Griechenland, da laut Aussage des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten für Deutschland zur Verfügung stehen. Inwieweit die Daten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, ist daher fraglich. Weitere Unsicherheiten ergeben sich für die obere Grenze von Patientinnen und Patienten mit HAE in Deutschland, welche auf einer Expertenbefragung beruht. Die ermittelte Patientenzahl wurde auf den Anteil an Patientinnen und Patienten beschränkt, die zum Zeitpunkt der Befragung mit einer Langzeitprophylaxe behandelt wurden. Da dadurch Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die keine Langzeitprophylaxe erhielten, jedoch für eine routinemäßige Prophylaxe infrage kommen, ist von einer möglichen Unterschätzung der</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	
		Patientenzahlen auszugehen. Die Expertenbefragung wurde im Jahr 2018 durchgeführt. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die im aktuellen Jahr eine routinemäßige Prophylaxe infrage kommt, kann jedoch höher liegen.
S. 19	„Aus den Angaben von Caballero et al. (2014) ist aber nicht zu entnehmen, auf welchen vergangenen Zeitraum sich diese Selbsteinschätzungen beziehen“ Anmerkung: Im Methodenteil der Publikation von Caballero et al. ist angemerkt: „Patients were asked about their most recent attack, as well as about how they felt over the last 6 months between attacks.“ (Caballero T et al 2014 Allergy Asthma Proc 34:1–7, 2013)	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Berotralstat

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. Oktober 2021

von 15.07 Uhr bis 15.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Heiduk

Herr Dr. Pohl

Frau Loske

Frau Harder

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

Frau Dr. Fanter

Herr Dr. Müller

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

Frau Dr. Witzer

Herr Jülich

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

Herr Dr. Wilken

Frau Nestler-Pfarr

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

Herr Prof. Dr. Marcus Maurer

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

Frau Dr. Aygören-Pürsün

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:07 Uhr

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

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

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

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

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

Die Einschränkungen in der Lebensqualität dieser Patienten sind enorm und reichen von Stigmatisierung im äußeren Erscheinungsbild, zum Beispiel bei Schwellungen im Gesicht und an den Händen, bis zu starken Einschränkungen in der Ausübung von Arbeits- und

Freizeitaktivitäten. Vor allem haben HAE-Patienten aber Angst – Angst vor der nächsten Attacke, Angst, von jetzt auf gleich alle geplanten Aktivitäten einstellen zu müssen, Angst, wieder über einen längeren Zeitraum isoliert und bis zum Abklingen der Symptomatik von einem normalen Leben mit sozialen, familiären oder beruflichen Kontakten ausgeschlossen zu sein. Damit möchte ich nun zu unserem Bewertungsverfahren und unserer Stellungnahme kommen:

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

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

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

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

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

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

Herr Dr. Pohl (BioCryst): Das Studiendesign ist international mit den entsprechenden Zulassungsbehörden erstellt worden. Wie Herr Heiduk ausgeführt hat, ist es so, dass auf nationaler Ebene ein Vergleich hilfreich wäre. Das liegt uns leider nicht vor. Das wäre für uns

sicherlich hilfreich gewesen, aber wie gesagt, diese Daten können wir leider nicht vorbringen.

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

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Bei dem anderen Präparat, dem Lanadelumab, hatten wir es erst mit einem Orphan Drug zu tun. Die Frage: Ist hier keine Orphan Drug-Designation erfolgt, oder haben Sie diese nicht beantragt? Das ist die erste Frage. Die zweite Frage geht an die Kliniker: Wie sehen Sie den Stellenwert dieses Medikaments im Vergleich zu Lanadelumab und den C1-Esterase-Inhibitoren?

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

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

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

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

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

In dieser Leitlinie sagen wir auch, und das vertreten wir hier in Berlin zu 100 Prozent, dass es drei Erstlinientherapien für die Prophylaxe beim hereditären Angioödem gibt. Das ist der C1-Inhibitor, den wir schon lange haben, der auch aus Deutschland kommt, Lanadelumab als Kallikrein-Inhibitor und Berotralstat. Diese drei sind gleichwertig als Erstlinientherapie zu sehen, weil sie alle dort ansetzen, wo man das Auftreten von Attacken verhindern kann, weil

sie in einem vergleichbaren Maße Effektivität und Sicherheit übereinander bringen und in der Langzeitanwendung ähnliche Profile im Nutzen-Risiko aufweisen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Anhörung, ich verabschiede mich von Ihnen und schließe diese Anhörung. Ihnen allen noch einen schönen guten Tag und auf Wiedersehen und aus Hamburg ein schönes Tschüss.

Schluss der Anhörung: 15:30 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-011 Berotralstat

Stand: März 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Berotrastat

Routinemäßige Prophylaxe von akuten Attacken des hereditären Angioödems (HAE)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Lanadelumab vom 01. August 2019
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Berotalstat ORLADEYO®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Berotalstat wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von akuten Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet.
C1-Esterase- Inhibitor B06AC01 Cinryze®	Behandlung und vor einem medizinisch indizierten Eingriff durchgeführte Prophylaxe von Angioödem-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (2 Jahre und älter) mit hereditärem Angioödem (HAE). Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) mit schweren und wiederkehrenden Attacken eines hereditären Angioödems (HAE), bei denen orale prophylaktische Behandlungen nicht vertragen werden oder keinen ausreichenden Schutz bieten, oder bei Patienten, die sich mit wiederholten Akutbehandlungen nur unzureichend therapieren lassen. (FI Stand Juni 2019)
Berinert® 500	Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE) Therapie und vor einem Eingriff durchgeführte Prophylaxe des akuten Schubes (FI Stand November 2018)
Berinert® 2000/3000	Berinert zur subkutanen Injektion wird zur Prävention von rezidivierenden hereditären Angioödemattacken (HAE) bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel angewendet (FI Stand Januar 2018)
Tranexamsäure B02AA02 Cyklokapron® Filmtabletten	Zur Vorbeugung des Auftretens von Ödemen bei hereditärem Angioödem (Schwellungsneigung im Unterhautgewebe an verschiedenen Körperstellen sowie Schleimhäuten, einschließlich Kehlkopf und Rachen). (FI Stand Juni 2016)
Lanadelumab B06AC05 TAKHZYRO®	TAKHZYRO wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet. (FI Stand März 2019)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-011 (Berotralstat)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 17. Februar 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	14
Referenzen	16

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Routinemäßigen Prophylaxe von akuten Attacken des hereditären Angioödems (HAE) bei Patienten ab 12 Jahren

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation hereditäres Angioödem durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 23.01.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 45 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 01. August 2019 - Lanadelumab

Anwendungsgebiet

Takhzyro wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Lanadelumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

beträchtlich

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.4 Leitlinien

Betschel S et al., 2019 [1].

The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline

Fragestellung

The objective of this guideline is to provide evidence-based recommendations for the management of patients in Canada and internationally with HAE-1, HAE-2, and HAE nC1-INH. This includes the treatment of attacks, STP, LTP, and recommendations for self-administration, individualized therapy, QoL and comprehensive care.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse beschrieben
- kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Keine Angaben zur Gültigkeit und Überprüfung der Aktualität

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic search using Ovid MEDLINE on June 27, 2018 and November 4, 2018

LoE / GoR

- Criteria for determining Levels of Evidence and Strength of Recommendation were adapted from the GRADE system [20–22], and the process was based primarily on the Journal of Clinical Epidemiology's 2011–2013 series of articles describing the GRADE methodology.

Empfehlungen zur Langzeitprophylaxe für HAE-1 und HAE-2

Recommendation 26

pdC1-INH is an effective therapy for long-term prophylaxis in patients with HAE-1/2.

Level of Evidence: High (100% Agree)
Strength of Recommendation: Strong (100% Agree)

Clinical considerations

Controlled clinical trials have demonstrated that both IV and SC pdC1-INH used for prophylaxis in HAE-1/2 reduces the number, duration, and severity of attacks of angioedema [36, 38, 114]. C1-inhibitor prophylaxis has traditionally been given intravenously [38]. More recent trials have shown higher levels of efficacy when C1-inhibitor is given as a higher dose subcutaneously. The subcutaneous route also reduces the inconvenience and medicalization associated with the intravenous route, and avoids hazards of repeated venipuncture and indwelling catheters [115], further improving QoL [116]. However, direct comparison between the IV and SC routes has not been subject to formal trial.

Recommendation 27

Lanadelumab is an effective therapy for long-term prophylaxis in patients with HAE-1/2.

Level of Evidence: High (95% Agree, 5% Disagree)
Strength of Recommendation: Strong (92.5% Agree, 5% Disagree, 2.5% Abstain)

Clinical considerations

Lanadelumab is a subcutaneously injectable, fully humanized, anti-active plasma kallikrein monoclonal antibody (IgG1/κ-light chain). It is administered as 300 mg every 2 weeks, however a dosing interval of 300 mg every 4 weeks may be considered if a patient is well controlled (e.g., attack free) for more than 6 months [110].

Recommendation 28

Subcutaneous C1-INH or lanadelumab should be used as first-line for long-term prophylaxis.

Level of Evidence: Consensus (90% Agree, 10% Disagree)
Strength of Recommendation: Strong (97.37% Agree, 2.63% Disagree)

Clinical considerations

Although there have not been any head-to-head comparisons of long-term prophylactic agents, hence a consensus level of evidence for efficacy, we strongly agreed that either subcutaneous pdC1-INH or lanadelumab are appropriate as first-line LTP.

Recommendation 29

Attenuated androgens and anti-fibrinolytics should not be used as first-line prophylaxis in patients with HAE-1/2.

Level of Evidence: Consensus (89.47% Agree, 7.89% Disagree, 2.63% Abstain)
Strength of Recommendation: Strong (88.89% Agree, 5.56% Disagree, 5.56% Abstain)

Recommendation 30

Attenuated androgens are an effective therapy for long-term prophylaxis in some patients.

Level of Evidence: Moderate (90.32% Agree, 9.68% Disagree)
Strength of Recommendation: Strong (90.32% Agree, 9.68% Disagree)

Clinical considerations

Considerations when deciding to start prophylaxis are discussed below, in “Approach to individualized therapy” section. The decision to start LTP should be based on the efficacy of the therapy, its side effects and safety profile, and the patient’s preference. Although androgens

and anti-fibrinolytics are not recommended as first line, these agents may be considered for LTP in those patients who have already obtained benefit from their use or who have difficulty obtaining first-line options. It should not be necessary for patients to fail other long-term prophylaxis therapies, such as androgens and anti-fibrinolytics, before using pdC1-INH or lanadelumab.

Controlled trials and observational studies have demonstrated that treatment with 17 α -alkylated anabolic androgens, such as danazol, reduces the frequency and severity of HAE attacks [117–122]. Although one of the trials was a randomized controlled trial, the level of evidence for the trial was not considered high as there were insufficient details on funding, sequence generation, and outcome reporting [120]. Historically, many patients have been controlled with androgen therapy and their use in some patients may be acceptable provided that the lowest effective dose is used to achieve efficacy and minimize adverse events. Expert opinion suggests the optimal dose for danazol, to minimize adverse events, is ≤ 200 mg/day [9, 98].

Androgens can affect serum lipid levels, can be hepatotoxic resulting in hepatitis, and have been associated with hepatocellular adenoma and, in very rare cases, carcinoma [118, 123, 124]. It is recommended that all patients on androgen therapy be monitored for hypertension and have a complete blood count, liver enzymes, urinalysis, serum α -fetoprotein, creatine phosphokinase and lipid profile performed every 6 months, and an annual liver ultrasound [17].

Virilising effects of androgen therapy can occur and include menstrual irregularities, masculinization, irreversible voice alteration, and hirsutism. Psychological side effects include emotional irritability and lability, aggressive behaviour and depression. Androgens interact with several medications. They are contraindicated in pregnancy and lactation, before puberty, and in patients with androgen-dependent malignancy and hepatitis [123, 124]. Patients need to be made aware of these side effects when considering and while on androgen therapy, and physicians should carefully consider the risks and benefits for the particular patient.

There is a moderate level of evidence showing the benefit of the anti-fibrinolytic agent tranexamic acid as an LTP agent. This benefit was demonstrated in a randomized placebo-controlled trial with 18 subjects ≥ 12 years taking 1 g of tranexamic acid three times a day [125], and a double-blind crossover study of ϵ -aminocaproic acid in 9 patients aged 7 to 40 years [126]. These data suggested that anti-fibrinolytic agents could be useful for LTP for HAE-1/2. However, their role in current LTP was felt to be justified only in certain patient groups due to the lack of efficacy and the potential side effects at the dosage studied. The recommended dosage for tranexamic acid is 30–50 mg/kg daily divided in 2 or 3 doses to a maximum of 6 g per day.

Langzeitprophylaxe in pädiatrischen Patienten

Recommendation 34

When long-term prophylaxis is indicated in paediatric patients, pdC1-INH is the treatment of choice.

Level of Evidence: Consensus (100% Agree)

Strength of Recommendation: Strong (97.5% Agree, 2.5% Disagree)

Clinical considerations

The clinical studies assessing the use of prophylactic pdC1-INH in children have been of small sample size [84, 85, 131–134]. Pooled data from an RCT and its open-label extension study demonstrated that pdC1-INH was effective and well tolerated for routine prophylaxis in children with HAE. Patients received IV infusions of pdC1-INH 1000 U (500 U for children ages 6 to 11) or placebo every 3 to 4 days. During the placebo-controlled pivotal trial, pdC1-INH reduced the number of angioedema attacks by nearly twofold ($n = 4$). During the open-label extension, pdC1-

INH significantly decreased the pre-enrolment median monthly attack rate ($n = 23$). Adverse events during the studies were minimal (1 patient with pyrexia in the pivotal trial, and 1 patient with headache and nausea and another with infusion-site erythema considered related to pdC1-INH in the openlabel extension) [85]. Lanadelumab and SC pdC1-INH are indicated for routine prevention of recurrent attacks of HAE in patients aged 12 years and older (see Table 3).

<p>Recommendation 35</p> <p>Androgens should not be used for long-term prophylaxis in paediatric patients.</p> <p>Level of Evidence: Moderate (87.18% Agree, 7.69% Disagree, 5.13% Abstain)</p> <p>Strength of Recommendation: Strong (84.62% Agree, 12.82% Disagree, 2.56% Abstain)</p>
--

Clinical considerations

Androgens are known to cause premature closure of the epiphyses [135, 136], among other significant side effects, and are therefore contraindicated as LTP in the paediatric population before Tanner stage 5. However due to their efficacy, as described above, and in the absence of other available options, androgens may be considered once patients have completed puberty. If androgen use is necessary, paediatric patients should start at the lowest effective dose. They should have regular monitoring for side effects.

Anti-fibrinolytics cannot be recommended for LTP in the paediatric population due to the lack of evidence. Where they have been studied in children, they have shown limited efficacy [133]. Similar to adults, paediatric patients should not be required to fail other non-specific therapies, such as androgens or anti-fibrinolytics, before proceeding to more specific LTP agents.

Referenzen aus Leitlinien

9. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):24. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-6-24>.
17. Craig T, Pürsün EA, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Org J.* 2012;5(12):182.
36. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 1996;334(25):1630–4.
38. Zuraw BL, Baker J, Cartwright WE, Patel P, Tanner D, Redhead J, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:513–22.
84. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Szabó E, Czaller I, Varga L, et al. Treatment of attacks with plasma-derived C1-inhibitor concentrate in pediatric hereditary angioedema patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):909–911.e5.
85. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, Davis-Lorton M, Fitts D, Kalfus IN, et al. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to c1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr.* 2013;162(5):1017–1022.e2.
98. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602–16.
114. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, Bork K, Grattan C, Baker J, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131–40.
115. Gandhi PK, Gentry WM, Bottorff MB. Thrombotic events associated with C1 esterase inhibitor products in patients with hereditary angioedema: investigation from the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system database. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2012;32(10):902–9.
116. Longhurst H, Bygum A. The humanistic, societal, and pharmaco-economic burden of angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):230–9.
117. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):153–61.
118. Cicardi M, Bergamaschini L, Hack E. Long-term treatment of hereditary angioedema with attenuated androgens: a survey of a 13-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87(4):6.
119. Füst G, Farkas H, Csuka D, Varga L, Bork K. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(3):256–62.
120. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. *N Engl J Med.* 1976;295(26):1444–8.
121. Hosea SW. Long-term therapy of hereditary angioedema with danazol. *Ann Intern Med.* 1980;93(6):809.
122. Sheffer AL, Fearon DT, Austen KF. Clinical and biochemical effects of stanozolol therapy for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 1981;68(3):181–7.
123. Cicardi M, Castelli R, Zingale LC, Agostoni A. Side effects of long-term prophylaxis with attenuated androgens in hereditary angioedema: comparison of treated and untreated patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):194–6.

124. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema—a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(4):419–26.
125. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med.* 1972;287(9):452–4.
126. Gwynn CM. Therapy in hereditary angioneurotic oedema. *Arch Dis Child.* 1974;49(8):636–40.
131. Abinun M. Hereditary angio-oedema in children. *Lancet.* 1999;353(9171):2242.
132. Aygören-Pürsün E, Soteres D, Moldovan D, Christensen J, Van Leerberghe A, Hao J, et al. preventing hereditary angioedema attacks in children using Cinryze ®: interim efficacy and safety phase 3 findings. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;173(2):114–9.
133. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):153–61.
134. Farkas H, Jakab L, Temesszentandrási G, Visy B, Harmat G, Füst G, et al. Hereditary angioedema: a decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):941–7.
135. Fitness C on SM and. Adolescents and anabolic steroids: a subject review. *Pediatrics.* 1997;99(6):904–8.
136. Wu FCW. Endocrine aspects of anabolic steroids. *Clin Chem.* 1997;43(7):1289–92.

Maurer M et al., 2018 [3].

World Allergy Organization (WAO) in collaboration with the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)

The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The goal of this guideline is to provide clinicians and their patients with guidance that will assist them in making rational decisions in the management of HAE with deficient C1-inhibitor (type 1) and HAE with dysfunctional C1-inhibitor (type 2, in this consensus the abbreviation HAE-1/2 will be utilized).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Repräsentatives Gremium;

Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

Keine Angaben zur Gültigkeitsdauer und Überprüfung der Aktualität

Recherche/Suchzeitraum:

For the update and revision of recommendations from the previous version of the guideline, an incremental systematic search from September 2010 (end of search of the WAO/EAACI guideline 20121) to current (2016/05/31) was performed (Table 2). For new and additional recommendations, a complete search from 1985 to current (2016/05/31) was performed.

LoE

TABLE 3 Evidence grades (based on the previous guideline version¹)

A. Randomized, double-blind clinical trial of high quality (for example, sample size calculation, flow chart of patient inclusion, intention-to-treat (ITT) analysis, sufficient sample size)
B. Randomized clinical trial of lesser quality (for example, only single-blind, limited sample size: at least 15 patients per study arm)
C. Comparative trial with severe methodological limitations (for example, not blinded, very small sample size, no randomization) or large retrospective observational studies
D. Adapted from existing consensus document or statement based on expert opinion voting during consensus conference

GoR

TABLE 1 Wording of recommendations used in this guideline

Strong recommendation	We recommend
Weak recommendation	We suggest

Strength of recommendation, standardized wording.

Empfehlungen zur Langzeitprophylaxe

<p>Recommendation 10</p> <p>We recommend use of C1-inhibitor for first-line long-term prophylaxis.</p> <p>Grade of evidence: A, strength of recommendation: Strong, 50%-75% agreement (majority vote).</p>

<p>Recommendation 11</p> <p>We suggest to use androgens as second-line long-term prophylaxis.</p> <p>Grade of evidence: C, strength of recommendation: Weak, 50%-75% agreement (majority vote).</p>
--

<p>Recommendation 12</p> <p>We suggest adaptation of long-term prophylaxis in terms of dosage and/or treatment interval as needed to minimize burden of disease.</p> <p>Grade of evidence: D, strength of recommendation: Weak, 100% agreement.</p>
--

Plasma-derived C1-INH

Plasma-derived C1-INH is currently the preferred long-term prophylaxis for the prevention of HAE attacks. Approved product indications vary around the world. Dosing should be twice a week based upon the half-life of pdC1-INH. Dose and/or frequency may need adjustment for optimum efficacy.^{86,141} Recent studies show that subcutaneous twice-weekly administration of pdC1-INH at doses of 40 or 60 U/kg bodyweight provided very good and dose-dependent preventive effects on the occurrence of HAE attacks.¹⁴² The subcutaneous route may provide more convenient administration as well as maintain improved steady-state plasma concentrations of C1INH compared to IV C1INH prophylaxis.

Appropriate vaccination for hepatitis A and B should be generally considered for patients in regular/repeated administration of human plasma-derived products.^{86,143-146} Routine prophylaxis with pdC1-INH has been shown to be safe and effective, and it improves quality of life in patients

with relatively frequent HAE attacks compared with acute treatment of individual HAE attacks.^{86,143-145}

Thromboembolic events due to C1-INH concentrate use in HAE are rare, and patients who experience such events often have underlying thromboembolic risk factors (eg, implanted central venous catheters).¹⁴⁷⁻¹⁵¹ There are no known interactions with other medicinal products. Tachyphylaxis seems rare with only one report of increasing doses required to prevent attacks when C1-INH concentrate is used regularly for prophylaxis.¹⁵²

Androgens

Attenuated androgens are traditionally used for long-term prophylaxis of HAE-1/2.¹⁵³⁻¹⁶² Androgen derivatives have been demonstrated to be effective in HAE-1/2, and the oral administration facilitates their use.^{154,156,158} However, androgens must be regarded critically, especially in light of their adverse androgenic and anabolic effects, drug interactions, and contraindications. Side effects are numerous and involve the majority of patients; in other words, the absence of side effects is exceptional.^{156,163} Side effects appear to be dose related. Virilization is the most feared complication in women; menstrual disorders and even amenorrhea as well as diminished libido and hirsutism are also common,¹⁶⁴ as are weight gain, headache, myalgia, depression, and acne. Androgens may lead to virilization of the female fetus and are, therefore, absolutely contraindicated during pregnancy.^{165,166} In children and adolescents, therapy with androgens may interfere with the natural growth and maturation process. In addition, androgens are subject to numerous contraindications and show interactions with many other drugs (eg, statins). Careful surveillance is imperative in long-term prophylaxis with androgens. In addition to clinical tests and examinations and questioning of the patient, semiannual blood and urine tests (standard urine test strip) are needed, and at least once a year, an ultrasound of the liver should be performed. It is unclear whether stopping long-term prophylaxis with attenuated androgens should be performed by tapering off gradually over time.^{167,168}

The dose of androgens needed to control HAE attacks can vary between the equivalent of 100 mg every other day and 200 mg of danazol 3 times a day. The minimal effective dose should be used. Dosages above 200 mg of danazol daily for extended periods of time are not recommended, because of side effects. The response to androgens varies considerably, and the dose required for long-term prophylaxis is variable. For this reason, the dosage should be adjusted according to clinical response and not adjusted based on C4 and C1-INH results.^{4,6,7,11}

Antifibrinolytics

Antifibrinolytics are not recommended for long-term prophylaxis. Data for their efficacy are largely lacking, but some patients may find them helpful. They are primarily used when C1-INH concentrate is not available and androgens are contraindicated. Side effects are usually minor. They include gastrointestinal upsets (can be reduced by taking the drug with food), myalgia/creatine kinase elevation, and a theoretical risk of thrombosis. Contraindications/precautions include the presence of thrombophilia or increased thrombotic risk or acute thrombosis, for example, deep venous thrombosis and pulmonary embolism. The doses of tranexamic acid (TA) used range from 30 to 50 mg/kg to 6 g daily. Dose-ranging studies and comparisons with other prophylactic medications have not been performed.^{3,4,6,7,84,169-171}

Long-term prophylaxis in children

The indications for long-term prophylaxis in adolescents are the same as in adults. The preferred therapy for long-term prophylaxis is pdC1-INH. The dosing interval and dose may need to be adjusted according to the individual response.

Referenzen aus Leitlinien

3. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:308-320.
4. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:629-637.
6. Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100 (1 Suppl 2):S30-S40.
7. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6:24.
11. Cicardi M, Bork K, Caballero T, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* 2012;67:147-157.
84. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykininreceptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:532-541.
86. Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363:513-522.
141. Bernstein JA, Manning ME, Li H, et al. Escalating doses of C1 esterase inhibitor (CINRYZE) for prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:77-84.
142. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med.* 2017;376:1131-1140.
143. Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:371-376.
144. Zuraw BL, Kalfus I. Safety and efficacy of prophylactic nanofiltered C1-inhibitor in hereditary angioedema. *Am J Med.* 2012;125:938.
145. Craig T, Shapiro R, Vegh A, et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence).* 2017;8:13-19.
146. Riedl MA, Griwcheva-Panovska V, Moldovan D, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for prophylaxis of hereditary angioedema: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled crossover trial. *Lancet.* 2017;390:1595-1602.
147. Kalaria S, Craig T. Assessment of hereditary angioedema treatment risks. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34:519-522.
148. Crowther M, Bauer KA, Kaplan AP. The thrombogenicity of C1 esterase inhibitor (human): review of the evidence. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:444-453.
149. Riedl MA, Bygum A, Lumry W, et al. Safety and usage of C1-inhibitor in hereditary angioedema: berinert registry data. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:963-971.
150. Arzteschaft ADD. Schwerwiegende thrombenbildung nach Berinert HS. *Deutsches Arzteblatt.* 2000;97:A-1016.
151. Farkas H, Kjøhalmi KV, Veszeli N, Zotter Z, Varnai K, Varga L. Risk of thromboembolism in patients with hereditary angioedema treated with plasma-derived C1-inhibitor. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37:164-170.
152. Bork K, Hardt J. Hereditary angioedema: increased number of attacks after frequent treatments with C1 inhibitor concentrate. *Am J Med.* 2009;122:780-783.
153. Blackmore WP. Danazol in the treatment of hereditary angio-neurotic oedema. *J Int Med Res.* 1977;5(Suppl 3):38-43.
154. Agostoni A, Cicardi M, Martignoni GC, Bergamaschini L, Marasini B. Danazol and stanazolol in long-term prophylactic treatment of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 1980;65:75-79.
155. Bork K, Schneiders V. Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angio-oedema. *J Hepatol.* 2002;36:707-709.
156. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100:153-161.
157. Farkas H, Czaller I, Csuka D, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:419-426.
158. Fust G, Farkas H, Csuka D, Varga L, Bork K. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:256-262.
163. Zuraw BL, Davis DK, Castaldo AJ, Christiansen SC. Tolerability and effectiveness of 17-alpha-alkylated androgen therapy for hereditary angioedema: a re-examination. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:948-955.
164. Zotter Z, Veszeli N, Csuka D, Varga L, Farkas H. Frequency of the virilising effects of attenuated androgens reported by women with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:205.
165. Brunskill PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:212-215.
166. Wentz AC. Adverse effects of danazol in pregnancy. *Ann Intern Med.* 1982;96:672-673.
167. Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev.* 2003;24:523-538.
168. Wu Y, Chen S, Li T, Liu J, Lan M, Chang Y. Intracranial hypertension associated with danazol withdrawal: a case report. *Acta Neurol Taiwan.* 2007;16:173-176.
169. Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13:153-161.
170. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS. Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema. *N Engl J Med.* 1972;287:452-454.
171. Blohme G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand.* 1972;192:293-298.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 1 of 12, January 2020) am 23.01.2020

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Angioedema] explode all trees
#2	(c1 AND inhibitor* AND deficienc*):ti,ab,kw
#3	hereditary:ti,ab,kw
#4	(angioedema* OR angio NEXT edema* OR angiooedema* OR angio NEXT oedema* OR Angioneurotic NEXT Edema* OR Angioneurotic NEXT oedema* OR giant NEXT urticaria* OR "HAE"):ti,ab,kw OR (quincke* NEXT edema* OR quincke* NEXT oedema):ti,ab,kw
#5	#3 AND #4
#6	#1 OR #2 OR #5
#7	#6 with Cochrane Library publication date Between Jan 2015 and Jan 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 23.01.2020

#	Suchfrage
1	angioedema, hereditary[MeSH Terms]
2	(C1[Title/Abstract] AND Inhibitor*[Title/Abstract] AND Deficienc*[Title/Abstract])
3	Hereditary[Title/Abstract]
4	((angioedema*[Title/Abstract] OR angio edema*[Title/Abstract] OR angiooedema*[Title/Abstract] OR angio oedema*[Title/Abstract] OR Angioneurotic Edema*[Title/Abstract] OR Angioneurotic oedema*[Title/Abstract] OR giant urticaria*[Title/Abstract] OR "HAE"[Title/Abstract])) OR (quincke*[Title/Abstract] AND edema*[Title/Abstract]) OR (quincke*[Title/Abstract] AND oedema*[Title/Abstract])
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR

	bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
8	(#7) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 23.01.2020

#	Suchfrage
1	angioedema, hereditary[MeSH Terms]
2	(C1[Title/Abstract] AND Inhibitor*[Title/Abstract] AND Deficienc*[Title/Abstract])
3	Hereditary[Title/Abstract]
4	(((angioedema*[Title/Abstract] OR angio edema*[Title/Abstract] OR angiooedema*[Title/Abstract] OR angio oedema*[Title/Abstract] OR Angioneurotic Edema*[Title/Abstract] OR Angioneurotic oedema*[Title/Abstract] OR giant urticaria*[Title/Abstract] OR "HAE"[Title/Abstract])) OR (quincke*[Title/Abstract] AND edema*[Title/Abstract])) OR (quincke*[Title/Abstract] AND oedema*[Title/Abstract])
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2015/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hebert J, Kanani A, et al.** The international/Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15:72.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 01. August 2019 - Lanadelumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 23.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-436/2019-08-01_Geltende-Fassung_Lanadelumab_D-420.pdf.
3. **Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygoren-Pursun E, Betschel S, Bork K, et al.** The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema: the 2017 revision and update. *Allergy* 2018;73(8):1575-1596.