

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Berotrastat (ORLADEYO®)*

BioCryst Ireland Limited

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 03.06.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	10

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Plasma-Bradykinin-bildende Kaskade (adaptiert nach Ghazi und Grant, 2013 [12]).....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BK	Bradykinin
C1-INH	Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor)
HAE	Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)
HK	Hochmolekulares Kininogen
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
PZN	Pharmazentralnummer
QD	Einmal täglich
SERPING-1	Serpin Family G Member 1

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Berotrastat (als Dihydrochlorid)
<b>Handelsname:</b>	ORLADEYO®
<b>ATC-Code:</b>	B06AC06

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17201702	EU/1/21/1544/001	150 mg Berotralstat (als Dihydrochlorid)	28 Hartkapseln
17201719	EU/1/21/1544/002	150 mg Berotralstat (als Dihydrochlorid)	98 Hartkapseln

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Berotralstat (Handelsname: ORLADEYO®) wird bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (hereditary angioedema, HAE) angewendet [1]. Berotralstat ist der erste nur einmal täglich anzuwendende orale Inhibitor von Plasmakallikrein zur routinemäßigen Prophylaxe von HAE-Attacken. Im Nachfolgenden wird näher auf die Pathophysiologie des HAE und den Wirkmechanismus von Berotralstat eingegangen.

#### Pathophysiologie des hereditären Angioödems

Bei dem hereditären Angioödem handelt es sich um eine genetische Erkrankung, welche eine Fehlregulation des Kontaktaktivierungssystems auslöst [2]. Das klinische Erscheinungsbild ist gekennzeichnet durch wiederholte Episoden von Angioödem der Haut, des Rachens, des Kehlkopfs, des Gastrointestinaltrakts, der Genitalien sowie der Extremitäten [3].

Der Großteil der Fälle wird durch Mutationen des SERPING-1 (Serpin Family G Member 1)-Gens verursacht, welches für den wichtigsten Regler des Kontaktaktivierungssystems kodiert – Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor, C1-INH). Hierbei unterscheidet man zwei Arten von Mutationen: Mutationen, die zu einem vollständigen Fehlen des Gens führt (d. h. es wird überhaupt kein C1-INH gebildet [Typ 1]), oder Mutationen, bei denen ein abnormales Gen resultiert (d. h. es wird dysfunktionales C1-INH gebildet [Typ 2]) [4]. Ergebnis beider ist insgesamt ein Mangel an C1-INH. Bei dem durch einen C1-INH-Mangel bedingten HAE handelt es sich um eine seltene autosomal dominant vererbte Erkrankung, bei der ca. 75 % der Fälle familiärer Natur sind und ca. 25 % aufgrund von Spontanmutationen von SERPING-1 entstehen [5-10].

Ist C1-INH nicht oder nur in dysfunktionaler Form vorhanden, führt dies ultimativ zu einer Fehlregulation von Bradykinin (BK) [11]. Ein Mangel an C1-INH führt zu einer nicht-physiologischen hochregulierten Spaltung von hochmolekularem Kininogen (HK) durch Plasmakallikrein, welches BK freisetzt. Durch BK vermittelt kommt es zur Entstehung von Angioödemem [2].

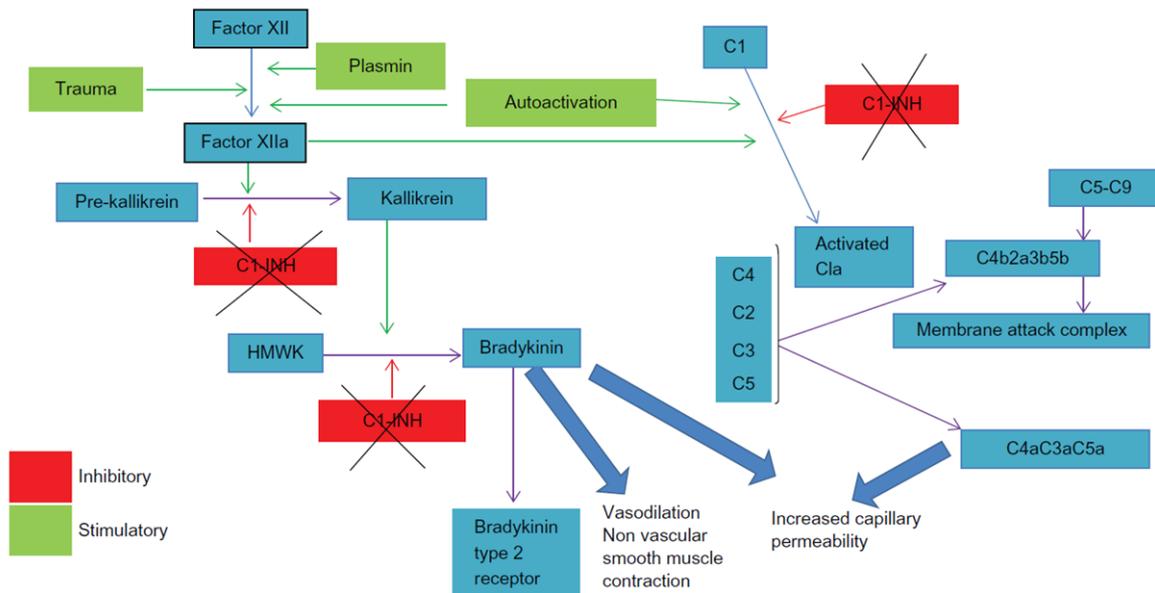


Abbildung 2-1: Plasma-Bradykinin-bildende Kaskade (adaptiert nach Ghazi und Grant, 2013 [12])

Vor kurzem wurden hereditäre Mutationen anderer am Kontaktaktivierungssystem beteiligter Proteine bei Individuen identifiziert, welche ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild zeigten, deren C1-INH-Spiegel aber im normalen physiologischen Bereich liegen [13]. Ursächliche Mutationen wurden festgestellt für Faktor XII [14], Plasminogen-Aktivator-Inhibitor [15], Angiotensinogen-1 [16] und Kininogen [17], welche gesamthaft als „HAE mit normalem C1-INH“ bezeichnet werden [4]. Diese Erkrankungen wurden bisher nur bei einer sehr begrenzten Zahl von Patienten beschrieben. Bis heute haben alle prospektiven klinischen Studien zu HAE – einschließlich denjenigen für Berotralstat – ausschließlich Patienten mit HAE aufgrund eines C1-INH-Mangels (d. h. mit HAE Typ I oder Typ II) eingeschlossen.

Die Attackenhäufigkeit bei Patienten, die keine Medikation zur Prophylaxe anwenden, variiert von selten bei einigen Patienten hin zu Attacken im Abstand von einigen Tagen. Insgesamt berichten 59 % dieser Patienten von mindestens einer Attacke pro Monat [18]. Angioödemattacken können von einem Stimulus ausgehen (wie z. B. Stress, Trauma, Infektion oder Veränderungen des Hormonspiegels im Rahmen der Menstruation) oder spontan auftreten. Wenn sie nicht behandelt werden, entwickeln sie sich normalerweise im Verlauf einiger

Stunden und die Symptome nehmen ohne Behandlung über die nachfolgenden 3 bis 5 Tage schrittweise wieder ab [19]. Schwellungen des oropharyngealen und insbesondere des laryngealen Bereiches können lebensbedrohlich sein; zusätzlich erfolgt das Fortschreiten der Symptome aufgrund der Anatomie der oberen Atemwege bei laryngealen Attacken rascher als an anderen Stellen des Körpers [20]. Attacken an anderen Körperstellen – einschließlich Extremitäten, Genitalien, Gesicht und Gastrointestinaltrakt – sind vielfach schmerzhaft, einschränkend und entstellend. Abdominelle Attacken sind besonders schmerzhaft – hier wird häufig zum Vergleich mit Geburtsschmerzen gegriffen, um den Schmerz qualitativ zu beschreiben – und können zu unnötigen chirurgischen Eingriffen aufgrund einer Fehldiagnose eines akuten Abdomens oder einer Appendizitis führen, wenn das HAE nicht als zugrunde liegende Ursache erkannt wird. Das Mortalitätsrisiko aufgrund von Ersticken ist bei nicht-diagnostizierten HAE-Patienten deutlich höher, es treten jedoch auch immer noch Todesfälle bei diagnostizierten Patienten auf, die an sich Zugang zu einer Behandlung in entsprechend spezialisierten Zentren haben [20].

### **Wirkmechanismus von Berotralstat**

Bei dem neuartigen Wirkstoff Berotralstat (BCX7353) handelt es sich um einen kleinmolekularen Plasmakallikrein-Inhibitor, welcher in einer einfach anzuwendenden oralen Darreichungsform (Hartkapsel) zur Verfügung steht und einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wird. Das Behandlungsziel ist die Prophylaxe wiederkehrender Angioödemattacken bei Patienten mit einem HAE. Berotralstat wurde gezielt als kleines Molekül entwickelt, um die orale Gabe zu ermöglichen. Hierbei war es insbesondere wichtig, das Molekül derart zu gestalten, dass spezifisch Plasmakallikrein inhibiert wird. Die besondere Herausforderung bestand darin, dass Plasmakallikrein strukturell sehr eng mit anderen Enzymen derselben Enzymfamilie, den sogenannten Serin-Proteasen, verwandt ist. Eine unspezifische Hemmung eines anderen Enzyms dieser Familie könnte zu unkontrollierter Blutgerinnung und/oder Blutungen führen. In der Fachinformation von Berotralstat finden sich keine Hinweise auf derartige Nebenwirkungen und auch die Ergebnisse in Modul 4A des Nutzenbewertungsdossiers zeigen hier keine Auffälligkeiten [1].

Die Wirkung von Berotralstat entsteht durch Inhibition von Plasmakallikrein. Bei Plasmakallikrein handelt es sich um eine Serin-Protease, welche HK spaltet. Durch die Spaltung von HK entsteht BK, ein potenter Vasodilator, der die vaskuläre Permeabilität erhöht. Bei Patienten mit einem HAE aufgrund von C1-INH-Mangel oder -Dysfunktion ist die normale Regulierung der Plasmakallikrein-Aktivität beeinträchtigt. Hierdurch kommt es zu unkontrollierten Anstiegen in der Plasmakallikrein-Aktivität und der Freisetzung von BK, welche HAE-Attacken zur Folge haben. Durch die inhibierende Wirkung von Berotralstat auf Plasmakallikrein unterbricht Berotralstat diese Kaskade entsprechend und vermindert das Auftreten von HAE-Attacken.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
ORLADEYO <sup>®</sup> wird angewendet bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE).	ja	30.04.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Berotralstat entnommen [1].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel in Abschnitt 2.1 basieren auf der Fachinformation von Berotralstat bzw. der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA). Alle weiteren Angaben in diesem Abschnitt basieren auf mittels einer unsystematischen Literaturrecherche identifizierten Leitlinien und Publikationen. Die Informationen für Abschnitt 2.2 wurden der Fachinformation von Berotralstat entnommen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BioCryst Ireland Limited 2021. Fachinformation Orladeyo 150 mg Hartkapseln; Stand: 30.04.2021.
2. Kaplan, A. P. & Joseph, K. 2014. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. *Advances in immunology*, 121, 41-89.
3. Longhurst, H. & Cicardi, M. 2012. Hereditary angio-oedema. *Lancet (London, England)*, 379, 474-81.
4. Maurer, M., Magerl, M., Ansotegui, I., Aygoren-Pursun, 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., Sanchez-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. Stray-Pedersen, A., Abrahamsen, T. G. & Froland, S. S. 2000. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *Journal of clinical immunology*, 20, 477-85.
  6. Roche, O., Blanch, A., Caballero, T., Sastre, N., Callejo, D. & Lopez-Trascasa, M. 2005. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 94, 498-503.
  7. Bygum, A. 2009. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *The British journal of dermatology*, 161, 1153-8.
  8. Psarros, F., Koutsostathis, N., Farmaki, E., Speletas, M. G. & Germenis, A. E. 2014. Hereditary angioedema in Greece: the first results of the greek hereditary angioedema registry. *International archives of allergy and immunology*, 164, 326-32.
  9. Zanichelli, A., Arcoletto, F., Barca, M. P., Borrelli, P., Bova, M., Cancian, M., Cicardi, M., Cillari, E., De Carolis, C., De Pasquale, T., Del Corso, I., Di Rocco, P. C., Guarino, M. D., Massaro, I., Minale, P., Montinaro, V., Neri, S., Perricone, R., Pucci, S., Quattrocchi, P., Rossi, O., Triggiani, M., Zanierato, G. & Zoli, A. 2015. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet journal of rare diseases*, 10, 11.
  10. Nordenfelt, P., Nilsson, M., Bjorkander, J., Mallbris, L., Lindfors, A. & Wahlgren, C. F. 2016. Hereditary Angioedema in Swedish Adults: Report From the National Cohort. *Acta dermato-venereologica*, 96, 540-5.
  11. Cicardi, M. & Zuraw, B. L. 2018. Angioedema Due to Bradykinin Dysregulation. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 6, 1132-41.
  12. Ghazi, A. & Grant, J. A. 2013. Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant. *Biologics : targets & therapy*, 7, 103-13.
  13. Zuraw, B. L. 2018. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141, 884-5.
  14. Dewald, G. & Bork, K. 2006. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochemical and biophysical research communications*, 343, 1286-9.
  15. Joseph, K., Tholanikunnel, B. G., Wolf, B., Bork, K. & Kaplan, A. P. 2016. Deficiency of plasminogen activator inhibitor 2 in plasma of patients with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor levels. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 137, 1822-9.e1.
  16. Bafunno, V., Firinu, D., D'Apolito, M., Cordisco, G., Loffredo, S., Leccese, A., Bova, M., Barca, M. P., Santacroce, R., Cicardi, M., Del Giacco, S. & Margaglione, M. 2018. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141, 1009-17.
  17. Bork, K., Wulff, K., Rossmann, H., Steinmuller-Magin, L., Braenne, I., Witzke, G. & Hardt, J. 2019. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*.
  18. Caballero, T., Aygoren-Pursun, 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.
  19. Zuraw, B. L. & Christiansen, S. C. 2011. Pathophysiology of hereditary angioedema. *American journal of rhinology & allergy*, 25, 373-8.

20. 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.