

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Berotrastat (ORLADEYO®)*

BioCryst Ireland Limited

### **Modul 3 A**

*Routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken  
des hereditären Angioödems (HAE) bei Patienten ab  
einem Alter von 12 Jahren*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

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>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	38
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	41
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	43
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	44
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	46
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	46
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	48
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	48
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	55
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	55
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	56
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	63
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	63
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	64
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	65
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	66

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Überblick über die zur Routineprophylaxe von HAE zugelassenen Wirkstoffe.....	18
Tabelle 3-2: Prävalenz des HAE in Deutschland .....	24
Tabelle 3-3: Berechnung der Prävalenz des HAE in Deutschland.....	25
Tabelle 3-4: Herleitung der Inzidenz des HAE in Deutschland.....	26
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 3-6: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	31
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	37
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	38
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	42
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	43
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	44
Tabelle 3-16: Sicherheitsbedenken .....	57
Tabelle 3-17: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/ -Aktivitäten gemäß Pharmakovigilanzplan.....	57
Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	60
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	65

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Plasma-Bradykinin-bildende Kaskade (adaptiert nach Ghazi und Grant, 2013 [17]).....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE	Angiotensin converting enzyme
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRCP	Breast Cancer Resistance Protein
C1-INH	Komplement 1 Esterase Inhibitor (complement 1 esterase inhibitor)
C <sub>max</sub>	Höchstkonzentration im Steady-State
CYP	Cytochrom P450
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAE	Hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)
HAE-BOIS-Europe	Hereditary Angioedema Burden of Illness Study in Europe
I.E.	Internationale Einheit
IgG1	Immunglobulin G1
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P-gp	P-Glykoprotein

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk Management Plan
SERPIN	Serin-Protease-Inhibitor
SERPING-1	Serpin Family G Member 1
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities Query
WAO	World Allergy Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.



### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Berotalstat (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]. Der Nachweis des Zusatznutzens von Berotalstat wird in diesem Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)“ erbracht.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.04.2020 stattgefunden (Beratungsanforderung 2020-B-011) [2]. Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs wurde die zVT folgendermaßen festgelegt: „routinemäßige Prophylaxe mit C1-Esterase-Inhibitor“. BioCryst folgt somit der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zVT.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden die Fachinformation von Berotalstat und die Niederschrift der G-BA Beratung als Quellen verwendet.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-011 - Berotralstat zur routinemäßigen Prophylaxe von akuten Attacken des hereditären Angioödems.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Einleitung

Bei Angioödemem handelt es sich um akut auftretende lokalisierte Schwellungen, die ein bis drei (maximal sieben) Tage andauern und in unregelmäßigen Abständen rezidivieren können [1]. Es handelt sich dabei um eine vaskuläre Reaktion von tiefen Haut- bzw. subkutanen oder (sub-)mukösen Geweben, bei der es lokal zu einer erhöhten Permeabilität der Blutgefäße und daraus resultierenden Schwellungen des Gewebes kommt [2]. Grundsätzlich kann unterschieden werden zwischen durch Histamin oder durch Bradykinin vermittelten Angioödemem, wobei erstere mit Antihistaminika behandelt werden können. Beim HAE handelt es sich um durch Bradykinin vermittelte Angioödeme, die für eine Therapie mit Antihistaminika nicht zugänglich sind [1]. Auslöser des HAE ist üblicherweise ein Mangel an (funktionalem) C1-INH, welcher durch eine Veränderung des für C1-INH kodierenden Gens – das SERPING-1 (Serpine Family G Member 1)-Gen – entsteht. Bei C1-INH handelt es sich um einen wichtigen Regler des Kontaktaktivierungssystems (siehe hierzu auch Modul 2 des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers). Diese Veränderung kann autosomal dominant vererbt werden (ca. 75 % aller HAE-Fälle) oder seltener auch aufgrund einer Spontanmutation auftreten (ca. 25 % aller HAE-Fälle) [1; 3-8].

Prinzipiell können durch HAE ausgelöste Angioödeme (auch als HAE-Attacken bezeichnet) in allen Körperregionen auftreten. Manifestationsorgane der Erkrankung sind Haut, Gastrointestinaltrakt, Zunge, Larynx und Pharynx sowie andere Weichteilorgane. Insbesondere das Auftreten von HAE-Attacken im Bereich des Kehlkopfes kann lebensbedrohlich sein, wenn dadurch die Atmung blockiert wird, so dass Todesfälle durch Ersticken vorkommen können. Aber auch 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. Die HAE-Attacken können spontan auftreten oder durch spezifische Trigger ausgelöst werden. Auch ist deren Dauer und Schwere nicht vorhersehbar und die Lebensqualität der Patienten ist insgesamt sowohl durch die auftretenden Symptome als auch durch die Spontaneität des Auftretens der Attacken stark eingeschränkt [1; 9; 10].

## Pathophysiologie des hereditären Angioödems

### *Genetische Grundlage*

In der Literatur wird über drei verschiedene Typen des HAE (Typ I, Typ II und Typ III) berichtet, die nachfolgend näher erläutert werden. Der zugrundeliegende Auslöser ist sowohl bei HAE Typ I als auch bei Typ II eine Mutation des SERPING-1-Gens, welches wie bereits erwähnt für C1-INH kodiert. Der Unterschied zwischen diesen beiden Typen liegt in der Art der Mutation: Bei HAE Typ I fehlt das Gen vollständig und es wird überhaupt kein C1-INH gebildet. Im Gegensatz dazu liegt bei HAE Typ II ein abnormales Gen vor, durch welches zwar C1-INH produziert wird, allerdings in dysfunktionaler Form. Ultimativ entsteht bei beiden Typen ein Mangel an C1-INH [2]. 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 [3-6].

Es wurde auch über hereditäre Mutationen anderer am Kontaktaktivierungssystem (auch bekannt als Kallikrein-Kinin-System) beteiligter Proteine bei Patienten berichtet, welche ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild wie Patienten mit HAE Typ I oder Typ II zeigen. Allerdings liegen die C1-INH-Spiegel dieser Patienten im normalen physiologischen Bereich und sie exprimieren funktionales C1-INH. Dieser Krankheitstypus wird als „HAE mit normalem C1-INH“ oder HAE Typ III bezeichnet, als Ursache liegt bei einem Teil dieser Patienten eine Gain-of-Function-Mutation im Gen des ebenfalls am Kontaktaktivierungssystem beteiligten Faktors XII vor, jedoch tritt HAE Typ III auch bei Patienten ohne diese Mutation auf [2; 11-15]. Bis heute haben alle prospektiven klinischen Studien zu HAE – einschließlich denjenigen für Berotralstat – ausschließlich Patienten mit HAE aufgrund eines C1-INH-Mangels (d. h. mit HAE Typ I oder Typ II) eingeschlossen. In Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Berotralstat wird auch darauf hingewiesen, dass keine Daten für HAE-Patienten mit normaler Aktivität des C1-INH (HAE Typ III) vorliegen [16]. Die weiteren Ausführungen beschränken sich daher auf HAE Typ I und Typ II, welche auch die gegenständlichen Ausprägungen der Erkrankung in den einschlägigen Leitlinien sind [1; 2].

### *Physiologische Rolle von C1-INH*

Bei C1-INH handelt es sich um einen Serin-Protease-Inhibitor (SERPIN), dessen Bildung überwiegend in den Hepatozyten stattfindet, in geringen Mengen jedoch auch in Blut-Monozyten, Hautfibroblasten sowie endothelialen Zellen der Nabelschnur [1; 2]. Die Rolle von C1-INH im Kontaktaktivierungssystem besteht in der Inhibition von Plasmakallikrein sowie von Faktor XIIa.

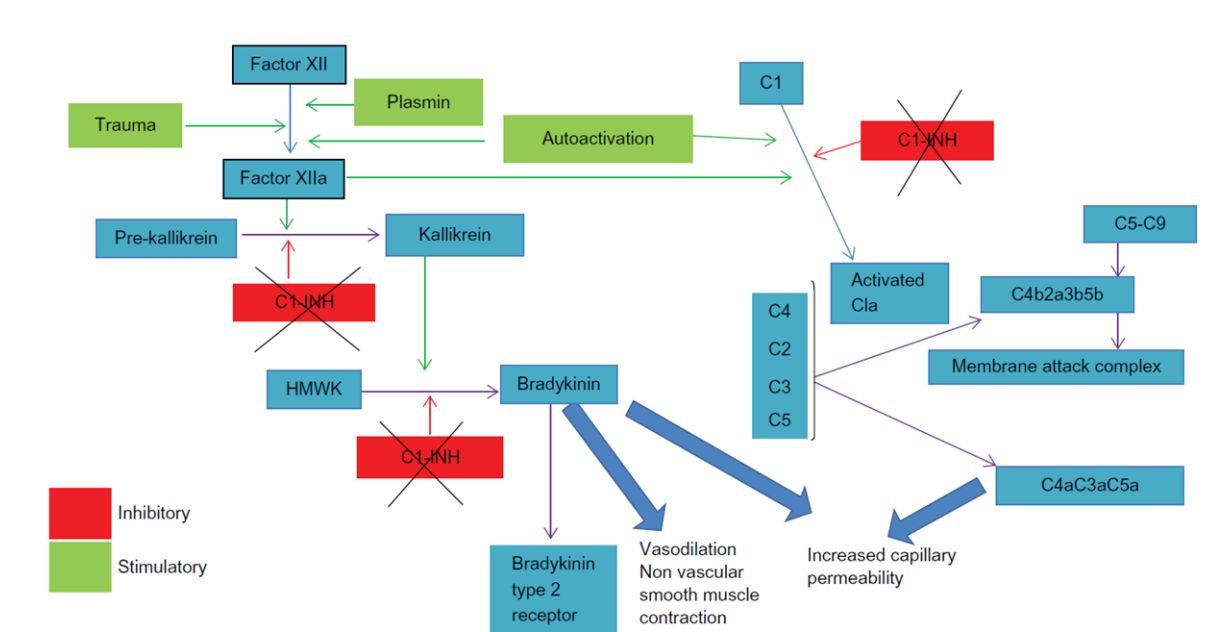


Abbildung 3-1: Plasma-Bradykinin-bildende Kaskade (adaptiert nach Ghazi und Grant, 2013 [17])

Tritt bei Patienten mit HAE eine akute HAE-Attacke auf, kann Kallikrein aufgrund des Mangels an funktionalem C1-INH nicht ausreichend inhibiert werden und die in Abbildung 3-1 dargestellte Kaskade wird entsprechend initiiert. Schlussendlich entsteht vermehrt Bradykinin, wodurch es zu einer Vasodilatation und erhöhter Permeabilität der Kapillaren kommt. Hierüber tritt vermehrt intravasale Flüssigkeit ins Gewebe aus und es kommt zu den für eine HAE-Attacke typischen Schwellungen bzw. Ödemen und den damit assoziierten Schmerzen, die so vernichtend sein können, dass sie qualitativ mit Geburtsschmerzen verglichen werden oder zu Fehldiagnosen einer Appendizitis oder eines akuten Abdomens im Fall gastrointestinaler Attacken führen können [1; 2].

### Diagnostik des hereditären Angioödems

Besteht bei einem Patienten der klinische Verdacht auf HAE (z. B. bei wiederkehrenden Ödemen oder entsprechender Familienanamnese), erfolgt zunächst eine biochemische Diagnostik, welche die Parameter C1-INH-Aktivität, C1-INH-Konzentration sowie C4-Konzentration umfasst. Je nach HAE-Typ zeigt die Labordiagnostik folgendes Bild:

- HAE Typ I: permanent niedrige Werte für alle o. g. Parameter im Plasma sowohl während einer Attacke als auch im symptomfreien Intervall, wobei in wenigen Einzelfällen die C4-Konzentration im Normalbereich liegen kann;
- HAE Typ II: permanent niedrige Werte für C1-INH-Aktivität und C4-Konzentration, aber normale oder erhöhte Werte für die C1-INH-Konzentration.

Neben den zugehörigen Laborbefunden ist für die Positiv-Diagnose aber auch das rezidivierende Auftreten peripherer Schwellungen der Haut und/oder von abdominellen Schmerzattacken sowie eventuell von Larynxödemen notwendig. Eine genetische Diagnostik wird nur empfohlen, wenn die klinischen und laborchemischen Befunde nicht eindeutig sind [1].

## **Anzeichen und Symptome des hereditären Angioödems**

### *Allgemeines*

Obwohl die Pathophysiologie von HAE Typ I und Typ II nicht identisch ist, resultiert der Mangel an C1-INH ultimativ in denselben Symptomen, unabhängig davon, ob ein vollständiger Mangel vorliegt oder dysfunktionaler C1-INH vorhanden ist. Daher wird nachfolgend allgemein von „HAE“ gesprochen – von dieser Bezeichnung sind sowohl HAE Typ I als auch Typ II gleichsam umfasst.

Bei vielen Patienten zeigen sich vor dem Auftreten der spezifischen HAE-Symptome bestimmte Prodromi wie z. B. Müdigkeit, Abgeschlagenheit, ein stärkeres Durstgefühl oder ein Erythema marginatum (ein scharf begrenzter, nicht-juckender, stammbetonter, rosaroter Hautausschlag) als körperliche Symptome. Außerdem können ebenfalls Aggressivität oder depressive Verstimmung auftreten. Derartige Vorläufersymptome können auftreten, müssen es aber nicht [1].

Von der eigentlichen HAE-Symptomatik können verschiedene Bereiche des Körpers betroffen sein. Bei nahezu allen Patienten äußert sie sich über Schwellungen der Haut bzw. des Unterhautzellgewebes [18]. Diese sind vorwiegend im Gesicht, an den Extremitäten sowie im Genitalbereich lokalisiert. Dabei sind diese meistens mit einem Spannungsgefühl assoziiert, welches bei schweren Ausprägungen auch zu teils starken Schmerzen und/oder Brennen und an den Extremitäten zu Beweglichkeitseinschränkungen bis hin zur Nicht-Ausführbarkeit normaler täglicher Aktivitäten führen kann. Juckreiz tritt dagegen so gut wie nie auf. Im Regelfall halten die Schwellungen durchschnittlich ein bis drei Tage an, eine Rückbildung ist aber auch nach einigen Stunden bzw. in schweren Fällen auch erst nach bis zu sieben Tagen möglich [1].

Neben den bereits beschriebenen Symptomen der Haut weisen die meisten Patienten auch Beschwerden im Gastrointestinaltrakt auf, die sich häufig in Form von krampfartigen Abdominalschmerzen zeigen [18]. Oft werden diese von Übelkeit und Erbrechen begleitet; als weiteres Begleitsymptom entwickelt sich bei einigen Patienten eine Aszites sowie wässriger Durchfall. Durch beides kann ein hoher Flüssigkeitsverlust entstehen, der von Kreislaufsymptomen bis hin zu einem Schock führen kann. Die Dauer der gastrointestinalen HAE-Attacken beträgt im Regelfall zwei bis sieben Tage. In einigen Fällen treten die gastrointestinalen Symptome jedoch auch ohne Symptome der Haut auf, so dass hier teilweise aufgrund der auftretenden starken Schmerzen unnötige operative Eingriffe aufgrund der Fehldiagnose eines akuten Abdomens oder einer Appendizitis durchgeführt werden [1; 18].

Eine weitere mögliche Lokalisierung der HAE-Attacken stellt der Kehlkopf (Larynx) dar. Larynxödeme zeichnen sich dadurch aus, dass sie im schlimmsten Fall zum Ersticken führen, wodurch sie auch die häufigste krankheitsbedingte Todesursache bei HAE-Patienten darstellen [18; 19]. Larynxödeme werden zum Teil durch physikalische Reize von Mundhöhle bzw. Speiseröhre ausgelöst wie sie z. B. im Rahmen von Zahnoperationen/-extraktionen oder Tonsillektomien auftreten können, wobei das Auftreten auch noch bis zu 24 Stunden nach der entsprechenden Intervention erfolgen kann [20]. In einer Studie von Bork *et al.* aus dem Jahr 2012 an 728 Patienten mit HAE aufgrund eines C1-INH-Mangels konnte gezeigt werden, dass von den insgesamt im Beobachtungszeitraum verstorbenen 214 Patienten das Ersticken im Rahmen einer laryngealen HAE-Attacke bei 70 Patienten die Todesursache darstellte und somit etwa jeder dritte Patient aufgrund einer solchen Attacke verstarb. Dabei war deutlich zu erkennen, dass das Mortalitätsrisiko bei den nicht diagnostizierten Patienten mit 63 zu 7 Fällen um das ca. Neunfache erhöht war; es treten jedoch auch immer noch Todesfälle bei diagnostizierten Patienten mit Zugang zu einer Behandlung in entsprechend spezialisierten Zentren auf [19]. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit der rechtzeitigen und korrekten Diagnose sowie die Notwendigkeit einer zuverlässigen Routineprophylaxe zur Verhinderung derartiger Attacken. Patienten mit einem Larynxödem sind aufgrund der drohenden Erstickungsgefahr immer als Notfall einzustufen und müssen unverzüglich im nächstgelegenen Krankenhaus entsprechend medizinisch betreut und überwacht werden [1].

#### *Krankheitsverlauf sowie Häufigkeit und Schwere der HAE-Attacken*

Bei den meisten Patienten treten die ersten Symptome in der ersten oder zweiten Lebensdekade auf, es zeigt sich hier jedoch eine gewisse Varianz. In einer Studie von Bork *et al.* aus dem Jahr 2006, welche Daten zu Krankheitssymptomen und dem Krankheitsverlauf an einer deutschen Kohorte von insgesamt 209 HAE-Patienten mit klinischen Symptomen erhoben hat, lag das mittlere Alter beim Einsetzen der ersten Symptome bei 11,2 Jahren (Standardabweichung:  $\pm 7,7$  Jahre; Spanne: 1 – 40 Jahre). Dabei zeigte mehr als die Hälfte (107 Patienten) erste Symptome bereits in der ersten Lebensdekade, gut zwei Drittel (79 Patienten) in der zweiten Lebensdekade und die verbleibenden etwa 10 % (23 Patienten) erst zu einem späteren Zeitpunkt [18].

Nach Auftreten der ersten Symptome leiden die Patienten im weiteren Krankheitsverlauf an rezidivierenden HAE-Attacken verschiedenster Lokalisation, Häufigkeit und Schwere. Hierbei gibt es sowohl auf intra- als auch auf interindividueller Ebene zum Teil beträchtliche Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit und der Schwere der HAE-Attacken [1; 9; 18; 21]. Für beide Parameter gibt es derzeit keinen zuverlässigen Prädiktor. So erlauben beispielsweise die Laborwerte für die C1-INH-Aktivität oder -Konzentration weder Rückschlüsse auf die Häufigkeit noch auf die Schwere der HAE-Attacken [1].

Im Rahmen der HAE Burden of Illness Study in Europe (HAE-BOIS-Europe) wurde vom Großteil der Patienten der darin enthaltenen deutschen Kohorte berichtet, dass bei ihnen mindestens eine HAE-Attacke pro Monat auftritt (49/66 Patienten; 74 %), wobei mehr als zwei Fünftel der Patienten (28/66 Patienten; 42 %) von mindestens einer HAE-Attacke pro Woche berichten. Kein Patient hat angegeben, vollständig attackenfrei gewesen zu sein [9].

Hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung existiert keine Einteilung im klassischen Sinne, da die HAE-Attacken wie bereits zuvor beschrieben eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität aufweisen und auch subjektive Faktoren der Patienten eine Rolle spielen. Es gibt aber zumindest Ansätze, die Schwere der HAE-Attacken klarer zu definieren. In der HAE-BOIS-Europe wurde hier beispielsweise zu folgender Einteilung für die Beurteilung der Schwellungen gegriffen: Als „mild“ galten diese, wenn zwar merkbare Symptome auftraten, diese die Patienten jedoch nicht in ihren täglichen Aktivitäten einschränkten. Die Einstufung als „moderat“ erfolgte, wenn die Patienten entweder eine Intervention für ihre Symptome wünschten oder sich in ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt fühlten. Die Bezeichnung „schwer“ war mit der Notwendigkeit einer Behandlung/Intervention oder der Einstellung der normalen täglichen Aktivitäten gleichgesetzt. Etwa Dreiviertel der an der HAE-BOIS-Europe beteiligten Patienten berichteten sowohl bezüglich der mit ihrer letzten Attacken assoziierten Schmerzen als auch der damit assoziierten Schwellung von einer moderaten oder schweren Ausprägung, wobei 22 % bzw. 29 % der Patienten beides jeweils als „schwer“ bewerteten. Im Rahmen klinischer Studien zu HAE wird zu vergleichbaren Einteilungen gegriffen, es existiert jedoch keine allgemein gültige Klassifikation [9].

#### *Mögliche Triggerfaktoren*

Die HAE-Attacken treten vielfach spontan auf, aber Triggerfaktoren können ebenfalls eine Rolle bei der Auslösung spielen, wobei der genaue Mechanismus und das tatsächliche Ausmaß ihres Einflusses auf das Entstehen einer HAE-Attacke derzeit noch unklar sind. Zu den am häufigsten in der Literatur berichteten Triggerfaktoren zählen vor allem physische Krafteinwirkungen bzw. Traumen wie sie z. B. im Rahmen von Stößen oder Druck, Infektionskrankheiten, dentalen Eingriffen oder Operationen im Kopfbereich auftreten, wobei hier auch eine gewisse Zeitverzögerung von bis zu 36 Stunden möglich ist. Psychischer Stress kann sich ebenfalls als Triggerfaktor erweisen. Bei Frauen können auch hormonelle Veränderungen im Verlauf des Menstruationszyklus oder die Einnahme Östrogen-haltiger Kontrazeptiva bzw. Östrogen-haltiger Hormonersatzpräparate eine Rolle spielen. Auch die Einnahme von Arzneimitteln (z. B. ACE-Inhibitoren [angiotensin converting enzyme] oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern) kann das Auftreten von HAE-Attacken fördern [1].

#### *Einschränkung der Lebensqualität*

Wie bereits zuvor erwähnt, zeichnet sich das HAE durch eine große Unplanbarkeit aufgrund des spontanen Auftretens der HAE-Attacken aus. Dies ist einer der Faktoren, der dazu beiträgt, dass die Lebensqualität der HAE-Patienten stark eingeschränkt ist. Ein anderer Grund hierfür ist der Einfluss der HAE-Attacken auf das tägliche Leben der Patienten sowie deren psychisches Wohlbefinden. Eines der Therapieziele bei HAE-Patienten ist die Normalisierung ihrer Lebensqualität [1].



Im Rahmen der HAE-BOIS-Europe wurde der Einfluss von HAE auf verschiedene Aspekte bewertet; in den hierzu vorliegenden Publikationen werden sowohl die sozioökonomischen Einflüsse [10] als auch die Einflüsse auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Produktivität und Depressionen [9] untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten aus Spanien, Dänemark und Deutschland, wobei der Anteil der Patienten aus den einzelnen Ländern an der Gesamtstudienpopulation vergleichbar war.

Die Ergebnisse der HAE-BOIS-Europe zeigen, dass die Lokalisation der HAE-Attacke keinen signifikanten Einfluss auf die täglichen Aktivitäten der Patienten hat und es für die Patienten somit zumindest in dieser Hinsicht keine Rolle spielt, wo die HAE-Attacke auftritt. Für die potenzielle Fatalität der HAE-Attacken gilt jedoch nach wie vor, dass diese primär bei laryngealen Attacken besteht. Es gibt jedoch einen Zusammenhang zwischen dem berichteten Schweregrad des Schmerzes und dem Einfluss auf die täglichen Aktivitäten: Schmerzhaftere HAE-Attacken schränken die täglichen Aktivitäten sehr stark ein. Dabei können die Einschränkungen so stark sein, dass die Patienten einer normalen Tagesgestaltung gar nicht mehr nachgehen können und/oder Hilfe durch ihre Angehörigen benötigen [9].

Einen ähnlichen Zusammenhang gibt es auch bei der Bewertung HAE-spezifischer Aspekte zum Thema Angst. In den Kategorien „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“ verschlechterten sich für alle fünf Kategorien die entsprechenden Werte mit zunehmender Schwere der letzten HAE-Attacke. Gleiches gilt für eine längere Dauer der Schwellung sowie für das häufigere Auftreten von Attacken. Für alle befragten Patienten stellte jedoch unabhängig von diesen Faktoren das Risiko der Weitergabe der Erkrankung an ihre Kinder die größte Angst dar [9]. Somit beeinflusst die Erkrankung auch die Familienplanung der Patienten, insbesondere weibliche HAE-Patienten sind hiervon betroffen. Zur Erfassung der Angst und der Depression wurde außerdem die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) eingesetzt. Hier zeigten 39 % der Patienten der deutschen Kohorte klinisch signifikante Werte für das Vorliegen von Angst sowie 8 % für das Vorliegen einer Depression. Dies zeigt, dass nicht nur die HAE-Attacken selbst stark in die Gestaltung des täglichen Lebens eingreifen, sondern auch die permanente Angst der Patienten vor der nächsten HAE-Attacke einen äußerst gravierenden Einfluss hierauf hat [9].

Neben den vorgenannten Einflüssen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens als auch das psychologische bzw. emotionale Wohlbefinden der Patienten wirkt sich das HAE auch auf die Anwesenheit der Patienten oder deren Angehörigen bei der Arbeit bzw. in der Schule aus. Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der HAE-Attacken und den Fehltagen der Patienten bzw. deren Angehörigen bei der Arbeit/in der Schule über einen Zeitraum von 6 Monaten gezeigt werden. Während bei einer Attackenhäufigkeit von weniger als einer HAE-Attacke pro Monat 2,2 bzw. 3,3 Fehltagereportiert wurden, stieg diese Zahl bei mindestens einer HAE-Attacke pro Monat aber weniger als einer HAE-Attacke pro Woche auf 6,0 bzw. 3,6 Fehltagereportiert an. Die höchste Zahl an Fehltagen wurde bei mindestens einer HAE-Attacke pro Woche festgestellt: Hier kamen die Patienten auf 11,6 Fehltagereportiert und ihre

Angehörigen auf 10,1 Fehltag. Extrapoliert man diese Angaben auf 12 Monate, ist davon auszugehen, dass HAE-Patienten ca. 20 Fehltag pro Jahr aufgrund ihrer Erkrankung aufweisen [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. Eltern von betroffenen Kindern können hiervon ebenfalls betroffen bzw. in ihrer Arbeitsfähigkeit eingeschränkt sein [10].

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der HAE-BOIS-Europe, dass die mit dem Auftreten der HAE-Attacken verbundene Unsicherheit bei den betroffenen Patienten starke Angstgefühle auslösen kann [9]. Der genetische Anteil der Erkrankung sowie die unvorhersagbare Ausprägung der HAE-Attacken und die Limitationen, welche die Patienten und ihre Angehörigen in Bezug auf Beruf bzw. Schule erleben, tragen zu der lebenslangen Belastung der Patienten und ihrer Angehörigen durch die Erkrankung bei [9; 10].

Eine Umfrage in den USA aus dem Jahr 2010 lieferte vergleichbare Ergebnisse: Auch in dieser Umfrage übte das HAE einen ausgeprägten emotionalen Einfluss auf die Patienten aus. Es wurde festgestellt, dass die Funktionalität und die Lebensqualität der Patienten stark beeinflusst wird, insbesondere aufgrund der episodischen und chronischen Natur der Erkrankung. Dies umfasste u. a. verminderte Produktivität zu einem ähnlichen Grad wie schweres Asthma, verpasste Chancen im Hinblick auf Bildung und Beruf sowie eine im Vergleich zur Normalbevölkerung verringerte physische und psychische Gesundheit [21].

### **Therapieempfehlungen und für die Behandlung zugelassene Arzneimittel**

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. Hier steht zunächst die Aufklärung der Patienten und seiner Familie hinsichtlich der Symptome (insbesondere bezüglich der Anfangssymptome eines Larynxödems) sowie die gemeinsame Erstellung eines Notfallplans im Fall von Symptomen im Vordergrund. In einem ersten Schritt sind ebenfalls Medikamente abzusetzen, welche als Triggerfaktoren für HAE-Attacken gelten wie z. B. Östrogen-haltige Kontrazeptiva [1].

Hinsichtlich der medikamentösen Therapie des HAE stehen zwei verschiedene therapeutische Ansätze zur Auswahl: die Behandlung akuter HAE-Attacken mit Bedarfsmedikation oder die Routineprophylaxe mit dem Ziel der Vermeidung von HAE-Attacken. Prinzipiell sollen aber alle Patienten eine Bedarfsmedikation erhalten, um im Falle von HAE-Attacken diese idealerweise direkt selbst anwenden zu können, da auch bei Erhalt einer Routineprophylaxe noch HAE-Attacken auftreten können. Da es sich bei Berotralstat um ein Arzneimittel zur Routineprophylaxe handelt, fokussieren sich die weiteren Ausführungen darauf. Eine Übersicht über die derzeit in Deutschland für die Routineprophylaxe zugelassenen Arzneimittel findet sich in Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1: Überblick über die zur Routineprophylaxe von HAE zugelassenen Wirkstoffe

<b>Wirkstoff (Handelsname; ATC-Code)</b>	<b>Relevantes Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation</b>
C1-Inhibitor (vom Menschen), hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender (Cinryze®; B06AC01)	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. [22]
C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen (Berinert® 2000/3000; B06AC01)	Berinert® zur subkutanen Injektion wird zur Prävention von rezidivierenden hereditären Angioödemattacken (HAE) bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel angewendet. [23]
Tranexamsäure (Cyklokapron®; B02AA02)	Zur Vorbeugung des Auftretens von Ödemen bei hereditärem Angioödem (Schwellungsneigung im Unterhautgewebe an verschiedenen Körperstellen sowie Schleimhäuten, einschließlich Kehlkopf und Rachen). [24]
Lanadelumab <sup>1</sup> (Takhzyro®; B06AC05)	TAKHZYRO® wird bei Patienten ab 12 Jahren zur routinemäßigen Prophylaxe von wiederkehrenden Attacken des hereditären Angioödems (HAE) angewendet. [25; 26]
Berotralstat (Orladeyo®; B06AC06)	ORLADEYO® wird angewendet bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemäßigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE). [16]
<sup>1</sup> Lanadelumab verfügt sowohl über eine Zulassung mit der Darreichungsform „Injektionslösung“ als auch mit der Darreichungsform „Injektionslösung in einer Fertigspritze“. Beide sind für die identische Indikation zugelassen, es wird derzeit jedoch nur die Injektionslösung in einer Fertigspritze in Deutschland vermarktet (Stand Lauer-Taxe: 01.05.2021). ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)	

Gemäß der deutschen S1-Leitlinie soll eine Langzeitprophylaxe bei denjenigen Patienten erwogen werden, bei welchen eine Kontrolle der Symptome der HAE-Attacken mittels Bedarfsmedikation nicht erreicht werden kann. Als Beispiele dafür, wann dieses Kriterium erfüllt ist, werden das Auftreten von mehr als zwölf schweren HAE-Attacken pro Jahr oder mehr als 24 Tage pro Jahr mit entsprechenden HAE-Symptomen genannt [1]. Die internationale Leitlinie der World Allergy Organization (WAO) und der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) empfiehlt das Erwägen einer Langzeitprophylaxe bei allen Patienten mit schwerwiegendem HAE auf individueller Ebene unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität, der Attackenhäufigkeit, der Lebensqualität des Patienten und des Nichterreichens einer adäquaten Krankheitskontrolle durch Bedarfsmedikation [2]. Nachfolgend wird näher auf die Wirkmechanismen der einzelnen Wirkstoffe sowie auf die verfügbare Evidenz aus Sicht der S1-Leitlinie und die Therapieempfehlungen der internationalen WAO/EAACI Leitlinie eingegangen.

***C1-Esterase-Inhibitoren (Cinryze<sup>®</sup> und Berinert<sup>®</sup> 2000/3000)***

Die aus menschlichem Plasma gewonnenen C1-Esterase-Inhibitoren ersetzen gezielt das bei HAE-Patienten fehlende oder dysfunktionale C1-INH und werden intravenös oder subkutan verabreicht. Somit kann das Kontaktaktivierungssystem wieder normal reguliert werden und die übermäßige Freisetzung von Bradykinin, welche als Hauptursache für die Entstehung von HAE-Attacken angesehen wird, wird verhindert. Ihr Vorteil liegt in der gezielten Rekonstitution des physiologischen Mangels an C1-INH mit prinzipiell guter Wirksamkeit. Bei einigen Patienten kann jedoch eine paradoxe Zunahme der Krankheitsaktivität beobachtet werden. Ein weiterer Nachteil sind die häufig notwendigen Injektionen (alle drei bis vier Tage). Die deutsche S1-Leitlinie verweist auf die signifikanten und relevanten Ergebnisse aus klinischen Studien, welche eine Anwendung von C1-Esterase-Inhibitoren sinnvoll erscheinen lassen [1]. In der WAO/EAACI Leitlinie werden die C1-Esterase-Inhibitoren als präferierte Langzeitprophylaxe und Mittel der ersten Wahl hierfür genannt [2]. Dies reflektiert auch die Festlegung der C1-Esterase-Inhibitoren als zVT durch den G-BA [27].

***Substanzen, welche die Aktivität von Plasmakallikrein beeinflussen******Lanadelumab (Takhzyro<sup>®</sup>)***

Bei Lanadelumab handelt es sich um einen vollständig humanen monoklonalen Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, welcher die proteolytische Aktivität von aktivem Plasmakallikrein hemmt und somit das Kontaktaktivierungssystem derartig unterbricht, dass die unkontrollierte Bildung von Bradykinin verhindert wird. Lanadelumab wird subkutan injiziert. Als häufige Nebenwirkungen werden Überempfindlichkeitsreaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Ausschlag und Myalgie genannt [25; 26]. Aufgrund der relativen Neuheit der Zulassung ist Lanadelumab noch nicht Bestandteil der Leitlinien.

***Berotralstat (Orladeyo<sup>®</sup>)***

Berotralstat ist ein kleinmolekularer, oral verfügbarer und äußerst spezifischer Inhibitor von Plasmakallikrein, durch welchen die Signalkaskade des Kontaktaktivierungssystems unterbrochen und die unkontrollierte Ausschüttung von Bradykinin verhindert wird. 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 [16]. Auch Berotralstat ist aufgrund der jüngst erfolgten Zulassung noch nicht in den Leitlinien enthalten.

### ***Weitere pharmakologische Optionen***

Die nachfolgend aufgeführten weiteren pharmakologischen Optionen (attenuierte Androgene, Gestagene, Tranexamsäure) sind mit Ausnahme von Tranexamsäure nicht für die Routineprophylaxe von HAE-Attacken zugelassen und werden im Fall von Tranexamsäure zumindest von der internationalen Leitlinie auch explizit nicht empfohlen [2]. Dies reflektiert auch die im Rahmen der G-BA Beratung bestimmte zVT, welche diese Substanzen nicht umfasst, sondern ausschließlich aus den C1-Esterase-Inhibitoren besteht.

#### *Attenuierte Androgene*

In Deutschland sind derzeit keine attenuierten Androgene für die Routineprophylaxe bei HAE-Patienten zugelassen; Danazol wird hier off-label in oraler Form eingesetzt. Ihr Wirkprinzip beruht auf der Erhöhung der C1-INH-Konzentration. Aufgrund der Nebenwirkungen der Behandlung wie unter anderem Gewichtszunahme, Hepatotoxizität und Depression (siehe hierzu auch Abschnitt 3.2.2) sieht die deutsche S1-Leitlinie die Durchführung einer solchen Therapie nur in einem HAE-Behandlungszentrum und unter Berücksichtigung der zugelassenen Therapiealternativen, der Risiken der Behandlung sowie der individuellen Situation des Patienten vor. Es wird darauf hingewiesen, dass der Einsatz von Danazol in Deutschland für HAE-Patienten rückläufig ist [1]. Die WAO/EAACI Leitlinie beschreibt attenuierte Androgene als Mittel der zweiten Wahl nach C1-Esterase-Inhibitoren und verweist analog zur S1-Leitlinie auf die Nebenwirkungen und Risiken der Behandlung [2]. Hierbei ist anzumerken, dass zum Zeitpunkt der Erstellung der WAO/EAACI Leitlinie weder Berotralstat noch Lanadelumab zugelassen waren, so dass bei einer Aktualisierung der Leitlinie die Rolle der attenuierten Androgene vermutlich geringer ausfallen wird.

#### *Gestagene*

Gestagene sind in Deutschland ebenfalls nicht für die Routineprophylaxe bei HAE-Patienten zugelassen und werden off-label und in oraler Form eingesetzt. Klinische Studien liegen hierzu gemäß S1-Leitlinie nicht vor, es gibt lediglich Fallserien, die zeigen, dass Gestagene bei Frauen mit HAE hilfreich sein können. In der Literatur wird aber auch über Fälle berichtet, bei denen die Gabe von Gestagenen die HAE-Symptomatik verstärkt hat. Von der Effektivität her werden die Gestagene nachrangig nach C1-Esterase-Inhibitoren und attenuierten Androgenen eingeordnet [1]. Die WAO/EAACI Leitlinie geht nicht auf die Anwendung von Gestagenen ein [2].

#### *Tranexamsäure (Cyklokapron®)*

Tranexamsäure hemmt die Plasminogenaktivierung, wodurch es zu einer verringerten Freisetzung von Bradykinin kommt. Sie wird in oraler Form verabreicht. Die S1-Leitlinie ordnet Tranexamsäure von der Effektivität her analog zu den Gestagenen hinter den C1-Esterase-Inhibitoren und attenuierten Androgenen ein. Die Wirksamkeitsnachweise aus klinischen Studien sind äußerst begrenzt [1]. Von der WAO/EAACI Leitlinie wird die

Anwendung von Antifibrinolytika, zu denen Tranexamsäure zählt, eindeutig nicht empfohlen [2]. Somit ist die Relevanz von Tranexamsäure als gering einzustufen.

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation für die Anwendung von Berotralstat sind gemäß der zugelassenen Indikation erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren [16]. Genauere Angaben hinsichtlich der Größe der Zielpopulation finden sich in Abschnitt 3.2.4.

#### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

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

Die von der WAO/EAACI Leitlinie als präferierte Langzeitprophylaxe genannten C1-Esterase-Inhibitoren müssen von den Patienten entweder intravenös oder subkutan injiziert werden [22; 23]. Während ihnen insgesamt eine gute Wirksamkeit beschieden wird, konnte jedoch bei einem Teil der Patienten beobachtet werden, dass bei häufiger Injektion von C1-Esterase-Inhibitoren eine paradoxe Zunahme der Krankheitsaktivität einschließlich einer Zunahme der Anzahl an HAE-Attacken und dem Auftreten sich rasch entwickelnder Attacken an verschiedenen Körperstellen zur selben Zeit [1]. Die Nebenwirkungen der Therapie sind vorwiegend auf lokale Reaktionen an der Einstichstelle sowie Überempfindlichkeit begrenzt, jedoch müssen bei Cinryze® Patienten mit bekannten Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse engmaschig überwacht werden. Gemäß Fachinformation müssen sowohl Cinryze® als auch Berinert® 2000/3000 alle drei oder vier Tage intravenös injiziert werden [22; 23].

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

Die Rolle der attenuierten Androgene für die Langzeitprophylaxe von HAE-Attacken wird zunehmend geringer. Dies liegt vorwiegend in den zum Teil gravierenden Nebenwirkungen, die auf der anabolen Wirkung der Androgene beruht. So kommt es unter anderem zu Gewichtszunahme, Menstruationsstörungen, Vermännlichung bei Frauen, Hepatotoxizität, Stimmungsschwankungen und Depression, um nur einige Nebenwirkungen zu nennen. Auch sprechen nicht alle Patienten auf die Behandlung an und bei einigen Patienten lässt die Wirkung im Laufe der Jahre nach [1; 2]. Es ist davon auszugehen, dass die Relevanz der attenuierten Androgene aufgrund der Entwicklungen im Bereich der Langzeitprophylaxe insbesondere bezüglich anderer oral anzuwendender Substanzen wie Berotralstat zukünftig noch weiter abnehmen wird.

Die Relevanz der Gestagene wird als noch geringer als die der attenuierten Androgenen eingeordnet und ist auf die Anwendung bei Frauen begrenzt [1]. Die WAO/EAACI Leitlinie geht auch beispielsweise überhaupt nicht auf die Anwendung von Gestagenen ein [2]. Auch Gestagene sind als Geschlechtshormone mit diversen Nebenwirkungen assoziiert wie z. B. Gewichtszunahme und Menstruationsstörungen.

Für Tranexamsäure gibt es eine eindeutige Nicht-Empfehlung in der WAO/EAACI Leitlinie und auch die S1-Leitlinie ordnet Tranexamsäure von der Effektivität her analog zu den Gestagenen hinter den C1-Esterase-Inhibitoren und attenuierten Androgenen ein [1; 2]. Es bestehen diverse Kontraindikationen für die Anwendung wie z. B. akute Thrombose oder thromboembolische Erkrankungen, Niereninsuffizienz oder Schwangerschaft. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassen Kopfschmerzen und thromboembolische Ereignisse [24].

Lanadelumab wird laut Fachinformation zunächst alle zwei Wochen subkutan appliziert, bei Patienten mit Attackenfreiheit unter der Behandlung kann eine Verlängerung des Dosierungsintervalls auf alle vier Wochen erwogen werden. Als häufige Nebenwirkungen werden Überempfindlichkeitsreaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle sowie Ausschlag und Myalgie genannt [25; 26]. Die hinsichtlich der Wirksamkeit verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass Lanadelumab eine Alternative zu den C1-Esterase-Inhibitoren darstellen könnte [28].

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

Berotralstat hat ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil, die meisten Nebenwirkungen beschränken sich auf den Gastrointestinaltrakt und mit Ausnahme einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels gibt es keine weiteren Kontraindikationen. Gemäß Fachinformation erfolgt die Einnahme einmal täglich, wobei die Dosis eine Hartkapsel pro Tag beträgt [16].

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

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Die Ausführungen in diesem Abschnitt beziehen sich ausschließlich auf HAE mit C1-INH-Mangel (d. h., HAE vom Typ I und Typ II), nachfolgend vereinfachend bezeichnet als „HAE“. Innerhalb von Deutschland erfolgt keine systematische Erfassung der Prävalenz und Inzidenz des HAE. Dementsprechend liegen hierzu keine relevanten Registerdaten vor. Gemäß der aktuellen Leitlinie ist von einer Prävalenz von etwa 1 : 50 000 auszugehen [1].

Die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz erfolgte mit Microsoft Excel. Für die einzelnen Rechenschritte wurden nicht gerundete Zahlen verwendet [29]. Die den dargestellten Daten zugrunde liegenden Rechenwege werden in den Tabellen (Tabelle 3-3, Tabelle 3-4) aufgeführt. Innerhalb der Tabellen erfolgt die Darstellung der Zahlen gerundet.



## Prävalenz des HAE

Tabelle 3-2: Prävalenz des HAE in Deutschland

Bezug der Angaben	Untere Grenze der Spanne <sup>1</sup>	Mittelwert <sup>2</sup>	Obere Grenze der Spanne <sup>3</sup>
Prävalenzrate	1,50 pro 100 000	<b>1,70 pro 100 000</b>	1,90 pro 100 000
HAE-Erkrankte (Gesamtpopulation)	1 248	<b>1 413</b>	1 578
HAE-Erkrankte (GKV-Versicherte)	1 099	<b>1 245</b>	1 390

<sup>1</sup> Die untere Grenze der Spanne wurde der Publikation von Aygören-Pürsün *et al.* entnommen [30].

<sup>2</sup> Der korrespondierende Mittelwert entspricht dem Mittelwert der unteren und der oberen Spanne.

<sup>3</sup> Die Kalkulationsbasis für die obere Grenze der Spanne bilden abgerechnete GKV-Verordnungen einer repräsentativen Stichprobe (> 75 %) für Patienten in der GKV, die im Zeitraum Januar 2020 bis Dezember 2020 mindestens eine ambulante Verordnung der für HAE indizierten Arzneimittel Ruconest<sup>®</sup>, Cinryze<sup>®</sup>, Takhzyro<sup>®</sup>, Berinert<sup>®</sup> oder Firazyr<sup>®</sup> hatten und diese in einer öffentlichen Apotheke eingelöst haben. Es erfolgt eine Hochrechnung auf den Gesamtanteil der in der GKV versicherten Patienten. Die Prävalenzrate wird aus der Anzahl der HAE-Erkrankten (GKV-Versicherte) berechnet.

Hinweis: Die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz erfolgte mit Microsoft Excel. Für die einzelnen Rechenschritte wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Innerhalb dieser Tabelle erfolgt die Darstellung der Zahlen gerundet.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)

Über eine in der Datenbank MEDLINE (PubMed) per Handsuche durchgeführte Literaturrecherche wurde ein Review von Aygören-Pürsün *et al.* [30] identifiziert, in welchem Prävalenzdaten aus mehreren europäischen Ländern (Dänemark, Griechenland, Italien, Norwegen, Schweden und Spanien) zusammengefasst werden, welchen populationsbasierte epidemiologische Untersuchungen zugrunde liegen. Deutsche Daten sind aufgrund der bereits erwähnten nicht vorliegenden systematischen Erfassung der Prävalenz kein Bestandteil dieses Reviews. Zusammenfassend geben Aygören-Pürsün *et al.* die Prävalenzrate mit 1,50 pro 100 000 an. Des Weiteren konnte je eine zusätzliche Untersuchung aus Schweden [8] und Österreich [31] im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert werden. Die Untersuchung aus Schweden gibt als minimale Prävalenz eine leicht höhere Rate von 1,54 pro 100 000 an, die Untersuchung aus Österreich gibt 1 : 64 396 als Prävalenz an, was einer Rate von 1,55 pro 100 000 entspricht.

Neben der Literaturrecherche wurde außerdem basierend auf zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) abgerechneten Verordnungen einer repräsentativen Stichprobe (> 75 %) für Patienten in der GKV, die im Zeitraum Januar 2020 bis Dezember 2020 mindestens eine ambulante Verordnung der für HAE indizierten Arzneimittel Ruconest<sup>®</sup>, Cinryze<sup>®</sup>, Takhzyro<sup>®</sup>, Berinert<sup>®</sup> oder Firazyr<sup>®</sup> hatten und diese in einer öffentlichen Apotheke eingelöst haben und einer Hochrechnung auf den Gesamtanteil (1 372 GKV-versicherte HAE-Erkrankte in Deutschland) der in der GKV versicherten Patienten [32] eine Prävalenzrate von 1,90 pro 100 000 ermittelt [33]. Die niedrigste Prävalenzrate von 1,50 pro 100 000 aus dem Review von Aygören-Pürsün *et al.* [30] wurde als untere Grenze der Spanne definiert. Die aus den Verordnungsdaten ermittelte Prävalenzrate von 1,90 pro 100 000 wurde als obere Grenze

der Spanne festgelegt. Der korrespondierende Mittelwert ist der Mittelwert der oberen und unteren Spanne.

Im nächsten Schritt wurden die aktuellen Bevölkerungsdaten Deutschlands über das Statistische Bundesamt (DESTATIS) [34] sowie die Anzahl aller in der GKV versicherten Personen basierend auf den Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) [32] ermittelt.

In der nachfolgenden Tabelle wird der Rechenweg für die Ermittlung der Prävalenz dargestellt.

Tabelle 3-3: Berechnung der Prävalenz des HAE in Deutschland

Bezug der Angaben	Untere Grenze der Spanne <sup>1</sup>	Mittelwert <sup>1</sup>	Obere Grenze der Spanne <sup>1,4</sup>
Prävalenzrate	1,50 pro 100 000	<b>1,70 pro 100 000</b>	$\frac{100\,000 \times 1\,578}{83\,166\,711} = 1,90$
HAE-Erkrankte (Gesamtpopulation) <sup>2</sup>	$1,50 \times \left(\frac{83\,166\,711}{100\,000}\right) = 1\,248$	<b>1 413</b>	$\frac{1\,390}{0,8811} = 1\,578$
HAE-Erkrankte (GKV-Versicherte) <sup>3</sup>	$1\,248 \times 0,8811 = 1\,099$	<b>1 245</b>	1 390

<sup>1</sup> Die Berechnung erfolgte in Microsoft Excel und basiert auf nicht gerundeten Zahlen, hier dargestellt ist jeweils die gerundete Zahl.

<sup>2</sup> Ergebnisse der Bevölkerungsforschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [34].

<sup>3</sup> Basierend auf 73 274 131 GKV-Versicherten:  $(73\,274\,131/83\,166\,711 = 0,8811)$  entspricht 88,11 % der Gesamtbevölkerung [32]

<sup>4</sup> Die Kalkulationsbasis für die obere Grenze der Spanne bilden abgerechnete GKV-Verordnungen einer repräsentativen Stichprobe (> 75 %) für Patienten in der GKV, die im Zeitraum Januar 2020 bis Dezember 2020 mindestens eine ambulante Verordnung der für HAE indizierten Arzneimittel Ruconest<sup>®</sup>, Cinryze<sup>®</sup>, Takhzyro<sup>®</sup>, Berinert<sup>®</sup> oder Firazyr<sup>®</sup> hatten und diese in einer öffentlichen Apotheke eingelöst haben. Es erfolgt eine Hochrechnung auf den Gesamtanteil der in der GKV versicherten Patienten. Die Prävalenzrate wird aus der Anzahl der HAE-Erkrankten (GKV-Versicherte) berechnet.

Hinweis: Die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz erfolgte mit Microsoft Excel. Für die einzelnen Rechenschritte wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Innerhalb dieser Tabelle erfolgt die Darstellung der Zahlen gerundet.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)

Der korrespondierende Mittelwert von 1,70 pro 100 000 ist der Mittelwert aus dem mittels Literaturrecherche gewonnenen Wert für die untere Grenze der Spanne (1,50 pro 100 000) [30] sowie aus der aus Verordnungsdaten gewonnenen oberen Grenze der Spanne (1,90 pro 100 000) [33]. Für die Bevölkerungszahl von 83 166 711 in Deutschland wird auf eine auf dem Zensus von 2011 von DESTATIS durchgeführte Bevölkerungsforschreibung zurückgegriffen (Stand: 31.12.2019) [34]. Dies ergibt im Mittel 1 413 HAE-Erkrankte (1 248 HAE-Erkrankte für die untere Spanne; 1 578 HAE-Erkrankte für die obere Spanne) in der Gesamtpopulation Deutschlands (siehe Tabelle 3-3). Laut dem BMG sind mit Stand 24.03.2021 insgesamt 73 274 131 Personen in der GKV versichert [32], was 88,11 % der Gesamtbevölkerung Deutschlands entspricht (siehe Tabelle 3-3). Die obere Spanne der Prävalenz wurde aus der Anzahl der HAE-Erkrankten (GKV-Versicherte) berechnet [33],

indem diese basierend auf einem Gesamtanteil von GKV-Versicherten in der Bevölkerung Deutschlands von 88,11 % zunächst auf die Gesamtanzahl an HAE-Erkrankten in Deutschland hochgerechnet wurden (Tabelle 3-3). Aus diesem Ergebnis berechnet sich die Prävalenz von HAE in Deutschland von 1,90 pro 100 000. Es gibt für Deutschland keine bekannten Unterschiede im Auftreten von HAE in Bezug auf die ethnische Abstammung und auch hinsichtlich des Geschlechts zeigen sich keine Unterschiede [1]. Es konnte in der Literaturrecherche keine Evidenz zur Prävalenz in Deutschland identifiziert werden, es besteht daher die Möglichkeit das die Angaben über- als auch unterschätzt sein können. Es wird daher eine Spanne angegeben, um dieser Unsicherheit Rechnung zu tragen.

### Inzidenz des HAE

Es konnten in der händischen Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE (PubMed) keine Quellen zur Inzidenz in Deutschland oder anderen europäischen Ländern identifiziert werden. Daher erfolgte eine Herleitung der Inzidenz basierend auf der Spanne der Prävalenz (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-4: Herleitung der Inzidenz des HAE in Deutschland

Bezug der Angaben	Untere Grenze der Spanne <sup>1</sup>	Mittelwert <sup>2</sup>	Obere Grenze der Spanne <sup>3</sup>
Prävalenzrate	1,50 pro 100 000	<b>1,70 pro 100 000</b>	1,90 pro 100 000
HAE-Erkrankte (Gesamtpopulation)	1 248	<b>1 413</b>	1 578
Lebendgeburten von HAE-Erkrankten	$1\,248 \times \left(\frac{778\,090}{83\,166\,711}\right) = 12$	<b>13</b>	$1\,562 \times \left(\frac{778\,090}{83\,166\,711}\right) = 15$
Kinder mit vererbter HAE (autosomal dominant, 50 %)	$12 \times 0,5 = 6$	<b>7</b>	$15 \times 0,5 = 7$
Kinder mit spontaner HAE (25 % der Fälle)	$6 \times 0,80 \times 0,25 = 1$	<b>1</b>	$7 \times 0,80 \times 0,25 = 1$
HAE-Erkrankte (Lebendgeburten), Inzidenz	$6 + 1 = 7$	<b>8</b>	$7 + 1 = 9$
HAE-Erkrankte in der GKV (Lebendgeburten)	$6 \times 0,8811 = 6$	<b>7</b>	$8 \times 0,8811 = 8$
HAE-Inzidenz in Deutschland	$\frac{7}{83\,166\,711} \times 100\,000 = 0,008$	<b>0,010</b>	$\frac{9}{83\,166\,711} \times 100\,000 = 0,011$

Bezug der Angaben	Untere Grenze der Spanne <sup>1</sup>	Mittelwert <sup>2</sup>	Obere Grenze der Spanne <sup>3</sup>
<p><sup>1</sup> Die untere Grenze der Spanne wurde der Publikation von Aygören-Pürsün <i>et al.</i> entnommen [30].</p> <p><sup>2</sup> Der korrespondierende Mittelwert entspricht dem Mittelwert der unteren und der oberen Spanne.</p> <p><sup>3</sup> Die Kalkulationsbasis für die obere Grenze der Spanne bilden abgerechnete GKV-Verordnungen einer repräsentativen Stichprobe (&gt; 75 %) für Patienten in der GKV, die im Zeitraum Januar 2020 bis Dezember 2020 mindestens eine ambulante Verordnung der für HAE indizierten Arzneimittel Ruconest<sup>®</sup>, Cinryze<sup>®</sup>, Takhzyro<sup>®</sup>, Berinert<sup>®</sup> oder Firazyr<sup>®</sup> hatten und diese in einer öffentlichen Apotheke eingelöst haben. Es erfolgt eine Hochrechnung auf den Gesamtanteil der in der GKV versicherten Patienten. Die Prävalenzrate wird aus der Anzahl der HAE-Erkrankten (GKV-Versicherte) berechnet.</p> <p>Hinweis: Die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz erfolgte mit Microsoft Excel. Für die einzelnen Rechenschritte wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Innerhalb dieser Tabelle erfolgt die Darstellung der Zahlen gerundet.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)</p>			

Die Vererbung von HAE erfolgt autosomal dominant, d. h. 50 % der Nachkommen von Patienten mit HAE erben die Erkrankung. Etwa 25 % aller HAE-Erkrankungen sind jedoch auf eine spontane Mutation zurückzuführen [3-7]. In Deutschland wurden im Jahr 2019 gemäß DESTATIS 778 090 Kinder lebend geboren [35], dies entspricht bei einer Bevölkerungszahl von 83 166 711 einer Lebendgeburtensrate von 0,94 %. Bei 1 413 HAE-Erkrankten (1 248 bis 1 578) in der Gesamtpopulation entspricht dies 13 Lebendgeburten (12 – 15) von Patienten mit HAE. Durch die autosomal dominante Vererbung wird die Erkrankung an 50 % der Nachkommen weitergegeben, was im Mittel 7 Nachkommen (Spanne: 6 – 7 Nachkommen) entspricht. Zusätzlich lassen sich 25 % aller HAE-Erkrankungen auf Spontanmutationen zurückführen [3-8]. Bezogen auf die Geburtenrate entspricht dies gerundet jeweils einer weiteren Lebendgeburt. Dies ergibt eine Geburtsinzidenz in Deutschland von 8 HAE-Erkrankten (7 – 9; 0,008 pro 100 000 bis 0,011 pro 100 000). Diese Zahl ist wahrscheinlich überschätzt, da HAE-Erkrankte unabhängig von der Schwere ihrer Erkrankung häufig angeben, Angst zu haben die Erkrankung an ihre Nachkommen weiterzugeben [9] und somit die Geburtenrate von HAE-Erkrankten vermutlich unter dem Bundesdurchschnitt liegt. Durch die Angabe einer Spanne wird die Unsicherheit bezüglich der Inzidenz dargestellt, da diese auf den Prävalenzdaten beruht. Zusätzlich besteht eine Unsicherheit bezüglich des Anteils an spontanen Mutationen, die zu einer HAE führen, da hier keine systematischen Arbeiten vorliegen. Die Angaben zur Inzidenz können entsprechend unter- als auch überschätzt sein.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Es konnten im Rahmen der Literaturrecherche keine epidemiologischen Studien zur Änderung der Prävalenz und/oder der Inzidenz des HAE über einen definierten Zeitraum in Deutschland identifiziert werden. Bei dem HAE handelt es sich um eine genetische Erkrankung, eine signifikante Veränderung der Prävalenz- und Inzidenzrate ist in den nächsten Jahren nicht zu erwarten. Es wird entsprechend mit einer gleichbleibenden Prävalenz- und Inzidenzrate in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre gerechnet, der Anteil von HAE-Erkrankten in Deutschland unterliegt somit keiner wesentlichen Veränderung.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Berotralstat (ORLADEYO®)	264 bis 930 (233 bis 1 109)	233 bis 820 (205 bis 977)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die Ausführungen in diesem Abschnitt beziehen sich ausschließlich auf HAE mit C1-INH-Mangel (d. h., HAE vom Typ I und Typ II), nachfolgend vereinfachend bezeichnet als „HAE“. Die Berechnung der Patienten in der Zielpopulation erfolgte mit Microsoft Excel. Es wurden nicht gerundete Zahlen verwendet [29]. Die den dargestellten Daten zugrunde liegenden Rechenwege werden in der Tabelle 3-6 dargestellt. Innerhalb der Tabelle erfolgt die Darstellung der Zahlen gerundet.

Die Zielpopulation für die Anwendung von Berotralstat sind gemäß der zugelassenen Indikation erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren [16].

Tabelle 3-6: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Bezug der Angaben	Untere Grenze der Spanne <sup>1</sup>	Mittelwert <sup>2</sup>	Obere Grenze der Spanne <sup>3</sup>
<b>Prävalenz Gesamtbevölkerung</b>	1 248	<b>1 413</b>	1 578
Patienten, welche für eine Routineprophylaxe in Frage kommen (Gesamtpopulation) <sup>4</sup>	$1\,248 \times 0,21 = 262$ $1\,248 \times 0,74 = 923$	<b>297</b> <b>1 045</b>	$1\,578 \times 0,21 = 331$ $1\,578 \times 0,74 = 1\,167$
Patienten, welche für eine Routineprophylaxe in Frage kommen ( $\geq 12$ Jahre) <sup>4</sup>	$1\,248 \times 0,89 \times 0,21 = 233$ $1\,248 \times 0,89 \times 0,74 = 822$	<b>264</b> <b>930</b>	$1\,498 \times 0,21 = 315$ $1\,498 \times 0,74 = 1\,109$
<b>Prävalenz GKV</b>	1 099	<b>1 245</b>	1 390
GKV-Patienten, welche für eine Routineprophylaxe in Frage kommen (Gesamtpopulation) <sup>4</sup>	$1\,099 \times 0,21 = 231$ $1\,099 \times 0,74 = 813$	<b>261</b> <b>921</b>	$1\,390 \times 0,21 = 292$ $1\,390 \times 0,74 = 1\,029$
GKV-Patienten, welche für eine Routineprophylaxe in Frage kommen ( $\geq 12$ Jahre) <sup>4</sup>	$1\,099 \times 0,89 \times 0,21 = 205$ $1\,099 \times 0,89 \times 0,74 = 724$	<b>233</b> <b>820</b>	$1\,320 \times 0,21 = 277$ $1\,320 \times 0,74 = 977$
<p><sup>1</sup> Die untere Grenze der Spanne wurde der Publikation von Aygören-Pürsün <i>et al.</i> entnommen [30].</p> <p><sup>2</sup> Der korrespondierende Mittelwert entspricht dem Mittelwert der unteren und der oberen Spanne.</p> <p><sup>3</sup> Die Kalkulationsbasis für die obere Grenze der Spanne bilden abgerechnete GKV-Verordnungen einer repräsentativen Stichprobe (&gt; 75 %) für Patienten in der GKV, die im Zeitraum Januar 2020 bis Dezember 2020 mindestens eine ambulante Verordnung der für HAE indizierten Arzneimittel Ruconest<sup>®</sup>, Cinryze<sup>®</sup>, Takhzyro<sup>®</sup>, Berinert<sup>®</sup> oder Firazyr<sup>®</sup> hatten und diese in einer öffentlichen Apotheke eingelöst haben (Tabelle 3-3). Für die Gruppe der zulassungskonformen Patienten <math>\geq 12</math> Jahre standen entsprechend altersbereinigte Daten zur Verfügung.</p> <p><sup>4</sup> Spanne basierend auf Cabellero <i>et al.</i> [9].</p> <p>Hinweis: Die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz erfolgte mit Microsoft Excel. Für die einzelnen Rechenschritte wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Innerhalb dieser Tabelle erfolgt die Darstellung der Zahlen gerundet.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)</p>			

### **Patienten, welche für eine Routineprophylaxe in Frage kommen**

Gemäß der deutschen S1-Leitlinie soll eine Langzeitprophylaxe bei denjenigen Patienten erwogen werden, bei welchen eine Kontrolle der Symptome der HAE-Attacken mittels Bedarfsmedikation nicht erreicht werden kann. Als Beispiele dafür, wann dieses Kriterium erfüllt ist, werden das Auftreten von mehr als zwölf schweren HAE-Attacken pro Jahr oder mehr als 24 Tage pro Jahr mit entsprechenden HAE-Symptomen genannt [1]. Die internationale WAO/EAACI Leitlinie empfiehlt das Erwägen einer Langzeitprophylaxe bei allen Patienten mit schwerwiegendem HAE auf individueller Ebene unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität, der Attackenhäufigkeit, der Lebensqualität des Patienten und des Nichterreichens einer adäquaten Krankheitskontrolle durch Bedarfsmedikation [2].

In einer Publikation zu der in Abschnitt 3.2.1 bereits erwähnten Studie HAE-BOIS-Europe von Caballero *et al.* [9] wird die Krankheitsschwere von HAE in drei Kohorten in Spanien, Deutschland und Dänemark untersucht. In der deutschen Kohorte berichten 21 % der Patienten, dass es sich bei ihrer letzten HAE-Attacke um eine schwere HAE-Attacke gehandelt hat. Da es sich hierbei nur um die letzte HAE-Attacke handelte, stellt dies vermutlich eine Unterschätzung der Patienten mit häufigen schweren HAE-Attacken dar. Von den Patienten der deutschen Kohorte berichteten außerdem 42 %, mehr als 1 HAE-Attacke pro Woche und 32 % mehr als 1 HAE-Attacke pro Monat zu haben, insgesamt haben entsprechend 74 % der deutschen Patienten mehr als 12 HAE-Attacken pro Jahr. Da hierbei nicht die Schwere der Attacken berücksichtigt wird, handelt es sich vermutlich um eine Überschätzung, wenn man diese Angabe unmittelbar mit dem prozentualen Anteil der Patienten mit häufigen schweren Attacken gleichsetzt. Für die Berechnung der Patienten, welche für eine routinemäßige Prophylaxe in Frage kommen wird zusätzlich zu der oberen und unteren Spanne der Prävalenz dementsprechend eine Spanne der für eine Prophylaxe in Frage kommenden Patienten aus diesen 21 % (letzte Attacken war schwer) und 74 % (> 12 Attacken pro Jahr) gebildet, um dieser Unsicherheit gerecht zu werden [29].

### **Berechnung der Zielpopulation gemäß der zugelassenen Indikation**

Gemäß der Fachinformation ist die Zulassung von Berotralstat auf Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren begrenzt [16]. Es wird davon ausgegangen, dass die Altersstruktur innerhalb des HAE jener der Gesamtpopulation entspricht. Für die Berechnung des Anteils an HAE-Erkrankten  $\geq 12$  Jahre der unteren Spanne wurde hierzu der Anteil der  $\geq 12$ -jährigen an der Gesamtpopulation berechnet. Laut DESTATIS betrug der Anteil  $< 12$  Jahre 11 % (Stand: 31.12.2018) [36], entsprechend einem Anteil von 89 % an Personen  $\geq 12$  Jahre. Für den Anteil der HAE-Erkrankten  $\geq 12$  Jahre, welche in der GKV versichert sind, lagen altersbereinigte Angaben aus Versorgungsdaten vor [33].

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Berotralstat (ORLADEYO®)	Erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	Zusatznutzen nicht belegt	233 bis 820 (205 bis 977)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist identisch mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Für die Informationen zur Herleitung wird entsprechend auf die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 verwiesen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.



*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Es wurde eine Handsuche in der Literaturdatenbank MEDLINE über die Sucheroberfläche PubMed mit dem folgenden Suchstring durchgeführt: „epidemiology“[MeSH Terms] OR „epidemiolog\*“[Title/Abstract]) OR „prevalen\*“[Title/Abstract]) OR „inciden\*“[Title/Abstract]) OR „regist\*“[Title/Abstract]) OR „cohort-stud\*“[Title/Abstract]“ AND „hereditary angioedema“. Es wurden entsprechend Daten aus epidemiologischen Studien, Registerdaten und Kohortenstudien, jeweils zur Prävalenz oder Inzidenz des HAE berücksichtigt. Diese Suche führte zu 267 Treffern (Stand: 29.04.2021).

Potenziell relevante Treffer wurden im Volltext gesichtet. Es konnten eine systematische Übersichtsarbeit von Aygören-Pürsün *et al.* [30] zur Epidemiologie von Bradykinin-vermitteltem Angioödem identifiziert werden. Diese beinhaltet epidemiologische Daten aus Dänemark [5], Griechenland [6], Italien [7], Norwegen [3], Schweden [37] und Spanien [4]. Zusätzliche erbrachte die Suche je eine weitere Arbeit aus Schweden [8] und aus Österreich [31]. Es konnte keine Publikation bezüglich der Prävalenz und Inzidenz oder deren Entwicklung in Deutschland identifiziert werden.

Zusätzlich wurden Daten zu GKV-Verordnungen einer repräsentativen Stichprobe (> 75 %) für Patienten in der GKV, die im Zeitraum Januar 2020 bis Dezember 2020 mindestens eine ambulante Verordnung der für HAE indizierten Arzneimittel Ruconest<sup>®</sup>, Cinryze<sup>®</sup>, Takhzyro<sup>®</sup>, Berinert<sup>®</sup> oder Firazyr<sup>®</sup> hatten und diese in einer öffentlichen Apotheke eingelöst haben, verwendet, um für Deutschland repräsentative Zahlen zum Versorgungsalltag zu erhalten [33].

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. 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. 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.
3. Stray-Pedersen, A., Abrahamsen, T. G. & Frøland, S. S. 2000. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *Journal of clinical immunology*, 20, 477-85.
4. Roche, O., Blanch, A., Caballero, T., Sastre, N., Callejo, D. & López-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.
5. Bygum, A. 2009. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *The British journal of dermatology*, 161, 1153-8.
6. 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.
7. 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.
8. Nordenfelt, P., Nilsson, M., Björkander, 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.
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. Zuraw, B. L. 2018. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 141, 884-5.

12. 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.
13. 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.
14. Bafunno, V., Firinu, D., D'Apollito, 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.
15. 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*.
16. BioCryst Ireland Limited 2021. Fachinformation Orladeyo 150 mg Hartkapseln; Stand: 30.04.2021.
17. Ghazi, A. & Grant, J. A. 2013. Hereditary angioedema: epidemiology, management, and role of icatibant. *Biologics : targets & therapy*, 7, 103-13.
18. 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.
19. 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.
20. Bork, K. & Barnstedt, S. E. 2003. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 134, 1088-94.
21. Lumry, W. R., Castaldo, A. J., Vernon, M. K., Blaustein, M. B., Wilson, D. A. & Horn, P. T. 2010. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy and asthma proceedings*, 31, 407-14.
22. Shire Services BVBA 2020. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: 10/2020.
23. CSL Behring GmbH 2020. Fachinformation Berinert 2000/3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur subkutanen Anwendung. Stand: 10/2020.
24. MEDA Pharma GmbH & Co. KG 2016. Fachinformation Cyklokapron 500 mg Filmtabletten. Stand: 07/2016.
25. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 2020. Fachinformation Takhzyro 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: 07/2020.
26. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited 2020. Fachinformation Takhzyro 300 mg Injektionslösung. Stand: 07/2020.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-011 - Berotralstat zur routinemäßigen Prophylaxe von akuten Attacken des hereditären Angioödems.
28. Banerji, A., Riedl, M. A., Bernstein, J. A., Cicardi, M., Longhurst, H. J., Zuraw, B. L., Busse, P. J., Anderson, J., Magerl, M., Martinez-Saguer, I., Davis-Lorton, M., Zanichelli, A., Li, H. H., Craig, T., Jacobs, J., Johnston, D. T., Shapiro, R., Yang, W.

- H., Lumry, W. R., Manning, M. E., Schwartz, L. B., Shennak, M., Soteres, D., Zaragoza-Urdaz, R. H., Gierer, S., Smith, A. M., Tachdjian, R., Wedner, H. J., Hebert, J., Rehman, S. M., Staubach, P., Schranz, J., Baptista, J., Nothhaft, W. & Maurer, M. 2018. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 320, 2108-21.
29. BioCryst Ireland Limited 2021. Herleitung Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.
30. Aygören-Pürsün, E., Magerl, M., Maetzel, A. & Maurer, M. 2018. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet journal of rare diseases*, 13, 73.
31. Schöffl, C., Wiednig, M., Koch, L., Blagojevic, D., Duschet, P., Hawranek, T., Kinaciyani, T., Öllinger, A. & Aberer, W. 2019. Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 17, 416-23.
32. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021. *Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2020* [Online]. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2020\\_CPS\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf).
33. InsightHealth 2021. Verordnungsdaten der GKV zu für HAE indizierten Arzneimitteln für den Zeitraum Januar 2020 bis Dezember 2020.
34. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. *Fortschreibung des Bevölkerungsstandes* [Online]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12411-0001&levelindex=1&levelid=1602254555744#astructure>.
35. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. *Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-gestorbene.html>.
36. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. *Bevölkerung in Deutschland; Altersaufbau 2018* [Online]. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!a=12,100&v=2&g>.
37. Nordenfelt, P., Dawson, S., Wahlgren, C. F., Lindfors, A., Mallbris, L. & Björkander, J. 2014. Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden. *Allergy and asthma proceedings*, 35, 185-90.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro **Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro **Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Berotalstat (ORLADEYO®)	Erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	Kontinuierlich	365	1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
C1-Esterase-Inhibitor (Cinryze®) <sup>1</sup>	Erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	Alle 3 bis 4 Tage	91,3 – 121,7	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p><sup>1</sup> Es steht mit Berinert® 2000/3000 ein weiterer C1-Inhibitor zur Verfügung. Da jedoch Cinryze® die wirtschaftlichste Alternative darstellt, wird dieses Arzneimittel stellvertretend für die zVT „C1-Esterase-Inhibitoren“ dargestellt.</p> <p>HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Gemäß Fachinformation erfolgt die Anwendung von Berotalstat einmal täglich [1]. Für Cinryze® gibt die Fachinformation eine Anwendung alle 3 bis 4 Tage vor [2].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Berotalstat (ORLADEYO®)	Erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	Kontinuierlich	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
C1-Esterase-Inhibitor (Cinryze®) <sup>1</sup>	Erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	Alle 3 bis 4 Tage	91,3 – 121,7
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p><sup>1</sup> Es steht mit Berinert® 2000/3000 ein weiterer C1-Inhibitor zur Verfügung. Da jedoch Cinryze® die wirtschaftlichste Alternative darstellt, wird dieses Arzneimittel stellvertretend für die zVT „C1-Esterase-Inhibitoren“ dargestellt.</p> <p>HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Berotalstat (ORLADEYO®)	Erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	365	150 mg Berotalstat (1 Hartkapsel 1 x täglich)	365 Hartkapseln 3,72 Packungen à 98 Hartkapseln
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
C1-Esterase-Inhibitor (Cinryze®) <sup>1</sup>	Erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	91,3 – 121,7	1 000 I.E.	91 300 – 121 700 I.E. 91,3 – 121,70 Packungen à 2 Durchstechflaschen mit je 500 I.E.
<sup>1</sup> Es steht mit Berinert® 2000/3000 ein weiterer C1-Inhibitor zur Verfügung. Da jedoch Cinryze® die wirtschaftlichste Alternative darstellt, wird dieses Arzneimittel stellvertretend für die zVT „C1-Esterase-Inhibitoren“ dargestellt. HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema); I.E.: internationale Einheit				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Gemäß Fachinformation erfolgt die Anwendung von Berotalstat einmal täglich. Die empfohlene Dosis beträgt hierbei 150 mg (entspricht 1 Hartkapsel) [1]. Für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren wird gemäß Fachinformation eine Anwendung von Cinryze® alle 3 bis 4 Tage in einer Dosis von 1 000 I.E. einmal täglich empfohlen [2].



### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Berotrastat (ORLADEYO®)	150 mg PZN: 17201719 65.876,83 € 98 Stück	62.116,10 € (1,77 € <sup>1</sup> ; 3.758,96 € <sup>2</sup> )
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
C1-Esterase-Inhibitor (Cinryze®) <sup>3</sup>	500 I.E. PZN: 13424925 1.852,46 € 2 Durchstechflaschen	1.748,17 € (1,77 € <sup>1</sup> ; 102,52 € <sup>2</sup> )
<sup>1</sup> Rabatt nach § 130 SGB V <sup>2</sup> Rabatt nach § 130a SGB V <sup>3</sup> Es steht mit Berinerit® 2000/3000 ein weiterer C1-Inhibitor zur Verfügung. Da jedoch Cinryze® die wirtschaftlichste Alternative darstellt, wird dieses Arzneimittel stellvertretend für die zVT „C1-Esterase-Inhibitoren“ dargestellt. I.E.: internationale Einheit; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die aufgeführten Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (§ 130a Sozialgesetzbuch [SGB] V) und Apothekenrabatt (§ 130 SGB V) entsprechen für Cinryze® dem Stand der Lauer-Taxe® zum 01.05.2021, die Angaben zu Berotralstat beruhen auf den zur Meldung an die Lauer-Taxe® von BioCryst verwendeten Angaben.

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Berotalstat (ORLADEYO®)	Erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
C1-Esterase-Inhibitor (Cinryze®) <sup>1</sup>	Erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
<sup>1</sup> Es steht mit Berinert® 2000/3000 ein weiterer C1-Inhibitor zur Verfügung. Da jedoch Cinryze® die wirtschaftlichste Alternative darstellt, wird dieses Arzneimittel stellvertretend für die zVT „C1-Esterase-Inhibitoren“ dargestellt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation von Berotalstat bzw. Cinryze® sind für beide Arzneimittel keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich [1; 2].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Berotrastat (ORLADEYO®)	Erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
C1-Esterase-Inhibitor (Cinryze®) <sup>1</sup>	Erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
<sup>1</sup> Es steht mit Berinert® 2000/3000 ein weiterer C1-Inhibitor zur Verfügung. Da jedoch Cinryze® die wirtschaftlichste Alternative darstellt, wird dieses Arzneimittel stellvertretend für die zVT „C1-Esterase-Inhibitoren“ dargestellt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Berotalstat (ORLADEYO®)	Erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	231.350,77 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	231.350,77 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
C1-Esterase-Inhibitor (Cinryze®) <sup>1</sup>	Erwachsene und jugendliche HAE-Patienten ab einem Alter von 12 Jahren	159.608,12 – 212.752,56 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	159.608,12 – 212.752,56 €
<sup>1</sup> Es steht mit Berinert® 2000/3000 ein weiterer C1-Inhibitor zur Verfügung. Da jedoch Cinryze® die wirtschaftlichste Alternative darstellt, wird dieses Arzneimittel stellvertretend für die zVT „C1-Esterase-Inhibitoren“ dargestellt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema) Quelle: Eigene Berechnung [3] und [4]					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

### **Kontraindikationen**

Gemäß Fachinformation besteht für Berotralstat folgende Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile [1].

Es liegen keine belastbaren Informationen vor, um den Einfluss auf die Versorgungsanteile von Berotralstat abzuschätzen. Überempfindlichkeitsreaktionen sind aber nicht Bestandteil der in der Fachinformation aufgeführten Nebenwirkungen.

### **Therapieabbrüche**

In der Zulassungsstudie APeX-2 zu Berotralstat traten Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen nur in einem äußerst geringen Umfang auf. Insgesamt brach bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts pro Behandlungsarm nur 1 Patient die Anwendung der Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen ab (2,5 % in Bezug auf die gesamte Safety Population) [5].

### **Patientenpräferenzen**

Es liegen keine Angaben zu Patientenpräferenzen vor. Insgesamt ist jedoch hervorzuheben, dass die Patientenpräferenz bei HAE-Patienten eine wesentliche Rolle bei der Auswahl der Langzeitprophylaxe spielt [6].

### **Versorgungsbereich**

Da es sich bei Berotralstat um einen Wirkstoff zur Routineprophylaxe von HAE-Attacken handelt ist davon auszugehen, dass der Einsatz überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich erfolgen wird.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da die Jahrestherapiekosten auf Patientenebene angegeben werden, werden keine relevanten Änderungen der Jahrestherapiekosten erwartet.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationen zur Dosierung, Verbrauch, Kontraindikationen sowie etwaiger zusätzlicher GKV-Kosten wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen. Angaben zu Therapieabbrüchen in der Zulassungsstudie entstammen dem Studienbericht der Studie APeX-2.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 0 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. Shire Services BVBA 2020. Fachinformation Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: 10/2020.
3. BioCryst Ireland Limited 2021. Excel-Datei zum Nachweis der Berechnungen im Abschnitt 3.3.
4. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile).
5. BioCryst Pharmaceuticals, I., , 2019. Studienbericht APeX-2 (BCX7353-302).
6. 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.



### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Berotralstat entnommen [1].

#### Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Gewicht von  $\geq 40$  kg beträgt 150 mg Berotralstat einmal täglich.

##### *Versäumte Dosen*

Wenn eine Dosis Berotralstat versäumt wird, sollte der Patient die versäumte Dosis so schnell wie möglich einnehmen, ohne die Menge von einer Dosis pro Tag zu überschreiten.

Orladeyo ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

##### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anwendung von Berotralstat möglichst vermieden werden. Wenn eine Behandlung erforderlich ist, ist eine angemessene Überwachung (z. B. EKG) in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Berotralstat bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease, ESRD) vor. Aus Vorsichtsgründen sollte die Anwendung von Berotralstat bei Patienten mit ESRD vermieden werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Berotralstat bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Art der Anwendung

Orladeyo ist zum Einnehmen. Die Kapsel kann zu einer beliebigen Tageszeit zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Allgemeine Hinweise

Orladeyo ist nicht zur Behandlung akuter HAE-Attacken vorgesehen; es ist eine individuelle Behandlung mit einem für die Akutbehandlung zugelassenen Arzneimittel einzuleiten.

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Berotralstat bei HAE-Patienten mit normaler Aktivität des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH) vor.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Berotralstat bei Patienten mit einem Gewicht von weniger als 40 kg vor, und die Anwendung von Berotralstat bei diesen Patienten ist zu vermeiden.

### QT-Verlängerung

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung können erhöhte Berotralstat-Konzentrationen im Serum auftreten, die mit einem Risiko einer verlängerten QT-Zeit einhergehen. Die Anwendung von Berotralstat bei diesen Patienten ist zu vermeiden.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann ein Risiko einer verlängerten QT-Zeit vorliegen. Die Anwendung von Berotralstat bei diesen Patienten sollte möglichst vermieden werden. Wenn eine Behandlung erforderlich ist, ist eine angemessene Überwachung (z. B. EKG) in Erwägung zu ziehen.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Berotralstat bei Patienten mit unabhängigen Risikofaktoren für eine Verlängerung der QT-Zeit vor, wie z. B. Elektrolytstörungen, bekannte vorbestehende Verlängerung der QT-Zeit (entweder erworben oder erblich), fortgeschrittenes Alter (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen die QT-Zeit verlängern. Die Anwendung von Berotralstat bei diesen Patienten sollte möglichst vermieden werden. Wenn eine Behandlung erforderlich ist, ist eine angemessene Überwachung (z. B. EKG) in Erwägung zu ziehen.

### Frauen im gebärfähigen Alter

Berotralstat kann die Wirksamkeit oraler hormoneller Kontrazeptiva wie Desogestrel, die CYP2C9 für die Umwandlung des Prodrug in den aktiven Metaboliten benötigen, verringern. Daher sollten Frauen, die zur Verhütung ausschließlich Desogestrel anwenden, zu einer alternativen zuverlässigen Verhütungsmethode wechseln, wie z. B. zu einer Barrieremethode, zu injizierbarem Progesteron oder zu einer kombinierten oralen hormonellen Empfängnisverhütung (siehe Abschnitt 4.5).

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Berotralstat ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP).

### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Berotralstat

#### *P-gp- und BCRP-Inhibitoren*

Ciclosporin, ein Inhibitor von P-gp und BCRP, erhöhte die Höchstkonzentration im Steady-State ( $C_{max}$ ) von Berotralstat um 25 % und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Berotralstat um 55 %. Die Exposition gegenüber Berotralstat kann bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren erhöht sein, aber es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung von P-gp- und BCRP-Inhibitoren wird eine engmaschige Überwachung auf unerwünschte Ereignisse empfohlen.

### *P-gp- und BCRP-Induktoren*

Berotrastat ist ein Substrat von P-gp und BCRP. P-gp- und BCRP-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut) können die Plasmakonzentration von Berotrastat reduzieren, was zu einer verminderten Wirksamkeit von Berotrastat führt. Die Anwendung von P-gp-Induktoren zusammen mit Berotrastat wird nicht empfohlen.

### Wirkungen von Berotrastat auf andere Arzneimittel

#### *CYP3A4-Substrate*

Berotrastat ist ein moderater Inhibitor von CYP3A4 und erhöht die  $C_{max}$  und die AUC von oralem Midazolam um 45 % bzw. 124 % und die  $C_{max}$  und AUC von Amlodipin um 45 % bzw. 77 %. Die gleichzeitige Anwendung kann die Konzentrationen anderer Arzneimittel, die CYP3A4-Substrate sind, erhöhen. Entsprechende Informationen sind der Fachinformation gleichzeitig angewandeter Arzneimittel, die überwiegend über CYP3A4 metabolisiert werden, zu entnehmen, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Ciclosporin, Fentanyl). Bei diesen Arzneimitteln können Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

#### *CYP2D6-Substrate*

Berotrastat ist ein moderater Inhibitor von CYP2D6 und erhöht die  $C_{max}$  und die AUC von Dextromethorphan um 196 % bzw. 177 % und die  $C_{max}$  und die AUC von Desipramin um 64 % bzw. 87 %. Die gleichzeitige Anwendung kann die Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln, die CYP2D6-Substrate sind, erhöhen. Entsprechende Informationen sind der Fachinformation gleichzeitig angewandeter Arzneimittel, die überwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden, zu entnehmen, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Thioridazin, Pimozid) oder bei Arzneimitteln, deren Fachinformation eine therapeutische Überwachung empfiehlt (z. B. trizyklische Antidepressiva). Bei diesen Arzneimitteln können Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

#### *CYP2C9-Substrate*

Berotrastat ist ein schwacher Inhibitor von CYP2C9 und erhöht die  $C_{max}$  und die AUC von Tolbutamid um 19 % bzw. 73 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die überwiegend über CYP2C9 metabolisiert werden (z. B. Tolbutamid), wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *CYP2C19-Substrate*

Berotrastat ist kein Inhibitor von CYP2C19, da die  $C_{max}$  und die AUC von Omeprazol lediglich um 21 % bzw. 24 % erhöht waren. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die überwiegend über CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Omeprazol), wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

### *P-gp-Substrate*

Berotalstat ist ein schwacher Inhibitor von P-gp und erhöht die  $C_{max}$  und die AUC des P-gp-Substrats Digoxin um 58 % bzw. 48 %. Entsprechende Informationen sind der Fachinformation gleichzeitig angewandeter Arzneimittel, die P-gp-Substrate sind, zu entnehmen, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin) oder bei Arzneimitteln, deren Fachinformation eine therapeutische Überwachung empfiehlt (z. B. Dabigatran). Bei diesen Arzneimitteln können Dosisanpassungen erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

### *Orale Empfängnisverhütungsmittel*

Die Anwendung von Berotalstat während der Anwendung oraler Kontrazeptiva wurde nicht untersucht. Als moderater Inhibitor von CYP3A4 kann Berotalstat die Konzentrationen oraler Kontrazeptiva, die über CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen. Als leichter Inhibitor von CYP2C9 kann Berotalstat die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva wie Desogestrel, die CYP2C9 für die Umwandlung des Prodrug in den aktiven Metaboliten benötigen, verringern. Daher sollten Frauen, die zur Verhütung ausschließlich Desogestrel anwenden, zu einer alternativen zuverlässigen Verhütungsmethode wechseln, wie z. B. zu einer Barrieremethode, zu injizierbarem Progesteron oder zu einer kombinierten oralen hormonellen Empfängnisverhütung (siehe Abschnitt 4.4).

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Berotalstat und mindestens 1 Monat lang nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Berotalstat wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütung anwenden, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Berotalstat bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Berotalstat während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Berotalstat in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Orladeyo verzichtet werden soll/die Behandlung mit Orladeyo zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

In tierexperimentellen Studien wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Orladeyo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Abdominalschmerz (alle Bereiche) (von 21 % der Patienten berichtet), Diarrhö (von 15 % der Patienten berichtet) und Kopfschmerzen (von 13 % der Patienten berichtet). Die gastrointestinalen Ereignisse wurden überwiegend in den ersten 1 bis 3 Monaten der Anwendung von Orladeyo berichtet (im Median war der Tag des Einsetzens Tag 66 für Abdominalschmerz und Tag 45 für Diarrhö), und sie klangen ohne Anwendung irgendwelcher Arzneimittel ab, während die Behandlung mit Orladeyo fortgesetzt wurde. Fast alle Ereignisse (99 %) im Zusammenhang mit Abdominalschmerz waren leicht bis mittelschwer, wobei die mediane Dauer 3,5 Tage betrug (95%-KI, 2-8 Tage). Fast alle Ereignisse (98 %) im Zusammenhang mit Diarrhö waren leicht bis mittelschwer, wobei die mediane Dauer 3,2 Tage betrug (95%-KI, 2-8 Tage).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Orladeyo wurde in klinischen Langzeitstudien bei 381 Patienten mit HAE (sowohl unkontrolliert und offen als auch placebokontrolliert und verblindet) untersucht. Die Nebenwirkungen sind nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 1: In klinischen Studien beobachtete Nebenwirkungen</b>		
<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen <sup>a</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Abdominalschmerz <sup>b</sup> , Diarrhö <sup>c</sup>
	Häufig	Erbrechen, gastroösophagealer Reflux, Flatulenz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag
Untersuchungen <sup>d</sup>	Häufig	ALT erhöht, AST erhöht

<sup>a</sup> Umfasst die Ereignisse Kopfschmerzen, Sinuskopfschmerzen

<sup>b</sup> Umfasst die Ereignisse Abdominalschmerz, abdominale Beschwerden, Schmerzen Oberbauch, Schmerzen Unterbauch, epigastrische Beschwerden, abdominaler Druckschmerz

<sup>c</sup> Umfasst die Ereignisse Diarrhö, Stuhl weich, häufige Darmentleerungen

<sup>d</sup> Erhöhungen der Werte in Leberfunktionstests, die sich im Allgemeinen mit oder ohne Absetzen von Berotralstat besserten, wurden bei einigen Patienten beobachtet, und zwar hauptsächlich bei solchen Patienten, die innerhalb von 14 Tagen nach Beginn einer Orladeyo-Behandlung eine Androgentherapie absetzten. Ein abruptes Absetzen von Androgenen unmittelbar vor Beginn der Behandlung mit Orladeyo ist zu vermeiden.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Orladeyo wurde in klinischen Studien in einer Untergruppe von 28 jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg untersucht. Das Sicherheitsprofil war dem bei Erwachsenen beobachteten ähnlich.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Es liegen keine Informationen zur Identifizierung potenzieller Anzeichen und Symptome einer Überdosierung vor. Sollten Symptome auftreten, wird eine symptomatische Behandlung empfohlen. Es ist kein Antidot verfügbar.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Annex IIb des European Public Assessment Reports (EPAR) handelt es sich um ein der Verschreibungspflicht unterliegendes Arzneimittel [2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.



*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der Annex IId des EPAR enthält folgende Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ [2]:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risk Management Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Der EPAR enthält im Abschnitt 2.7 außerdem noch folgende Angaben hinsichtlich der Sicherheitsbedenken und des Pharmakovigilanzplans [3]:

*Sicherheitsbedenken*

Tabelle 3-16: Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Hepatotoxizität Überempfindlichkeit QT-Verlängerung Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die über CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert werden Phospholipidose Kanzergenität
Fehlende Informationen	Sicherheitsprofil während Schwangerschaft und Stillzeit Langzeitsicherheit bei pädiatrischen Patienten
CYP: Cytochrom P450	

*Pharmakovigilanzplan*

Tabelle 3-17: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/-Aktivitäten gemäß Pharmakovigilanzplan

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
Kategorie 3 – Notwendige zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
BCX7353-401: Nicht-interventionelle Studie nach der Zulassung zur Auswertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Berotralstat bei Patienten mit hereditärem Angioödem in der klinischen Praxis  Geplant	Primärziel: Monitoring der Sicherheit und Verträglichkeit von Berotralstat für die routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems bei erwachsenen und jugendlichen Patienten  Sekundärziele: Auswertung der Wirksamkeit von Berotralstat für die routinemäßige Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems bei erwachsenen	Langzeit-Sicherheit bei Patienten, die Orladeyo als vermarktetes Produkt erhalten  Langzeit-Einfluss der Gabe von Berotralstat auf das Wachstum und die Entwicklung pädiatrischer Patienten  Hepatotoxizität und Phospholipidose bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten	Jährliche Berichte	Einzureichen mit den jährlichen Neubewertungen  Finaler Bericht ca. 5,5 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten erwartet

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
	und jugendlichen Patienten in der klinischen Praxis; Auswertung der Lebensqualität während der Langzeit-Anwendung von Berotralstat in der klinischen Praxis; Auswertung von Wachstum und Entwicklung während der Langzeit-Anwendung von Berotralstat bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren			
<p>BCX7353-204: Offene Studie zur Auswertung der Langzeit-Sicherheit von täglich oral angewendetem BCX7353 bei Patienten mit hereditärem Angioödem vom Typ I und II</p> <p>Laufend</p>	<p>Primärziel: Auswertung der Langzeit-Sicherheit und -Verträglichkeit der täglichen Gabe von oralem BCX7353 bei Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE)</p> <p>Sekundärziele: Auswertung der Wirksamkeit (d. h. der Häufigkeit und Schwere der HAE-Attacken sowie der Krankheitsaktivität) von BCX7353 während der Langzeit-Anwendung; Auswertung der Lebensqualität während der Langzeit-Anwendung von BCX7353; Auswertung der Zufriedenheit des Patienten mit der Medikation während der Langzeit-Anwendung von BCX7353</p>	Langzeit-Sicherheit bei Erwachsenen und Jugendlichen, die Berotralstat erhalten	Die Studie wird beendet, wenn Berotralstat kommerziell verfügbar ist oder die Patienten Berotralstat auf anderen Wegen erhalten.	Einreichung des Studienberichts 6 Monate nach Beendigung der Studie

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
<p>BCX7353-302: Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallel-Gruppenstudie der Phase 3 zur Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit von zwei Dosierungen von BCX7353 als orale Behandlung für die Prävention von Attacken bei Patienten mit hereditärem Angioödem</p> <p>Laufend</p>	<p>Teil 3 Primärziel: Auswertung der Langzeit-Sicherheit und -Verträglichkeit von einmal täglich verabreichtem BCX7353 über eine Behandlungsperiode von 48 Wochen bis hin zu 240 Wochen bei Patienten mit HAE</p> <p>Teil 3 Sekundärziele: Auswertung der Wirksamkeit (d. h. der Häufigkeit von HAE-Attacken über die Zeit) von BCX7353 über eine Behandlungsperiode von 48 Wochen bis hin zu 240 Wochen; Auswertung der Lebensqualität und der HAE-Krankheitsaktivität unter BCX7353 über eine Behandlungsperiode von 48 Wochen bis hin zu 240 Wochen; Auswertung der Zufriedenheit der Patienten mit BCX7353 über eine Behandlungsperiode von 48 Wochen bis hin zu 240 Wochen</p>	<p>Langzeit-Sicherheit bei Erwachsenen und Jugendlichen, die Berotralstat erhalten</p>	<p>Die Studie wird beendet, wenn Berotralstat kommerziell verfügbar ist oder die Patienten in die Studie BCX7353-312 übergehen.</p>	<p>Einreichung des Studienberichts 6 Monate nach Beendigung der Studie</p>
<p>HAE: hereditäres Angioödem (hereditary angioedema)</p>				

*Maßnahmen zur Risikominimierung*

Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
Hepatotoxizität	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung, welche spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos empfehlen: keine</p> <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, welche über die Fachinformation hinausgehen: ärztliche Verschreibung erforderlich</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: keine</p>
Überempfindlichkeit	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.8</p> <p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung, welche spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos empfehlen: keine</p> <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, welche über die Fachinformation hinausgehen: ärztliche Verschreibung erforderlich</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: keine</p>
QT-Verlängerung	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 5.2</p> <p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung, welche spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos empfehlen:</p> <p>Die Anwendung von Berotralstat bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse B oder C) sollte vermieden werden.</p> <p>Die Anwendung von Patienten mit einem Körpergewicht &lt; 40 kg sollte vermieden werden.</p> <p>Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte die Anwen-</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: gezielter Fragebogen zum Follow-Up aller berichteten Nebenwirkungen mit Preferred Terms, welche in der breiten Definition der SMQ „Torsade de Pointes“ enthalten sind</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>dung von Berotralstat bevorzugterweise vermieden werden.</p> <p>Eine geeignete Überwachung wird bei Patienten mit unabhängigen Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung wird in Betracht gezogen.</p> <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, welche über die Fachinformation hinausgehen: ärztliche Verschreibung erforderlich</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine</p>	
<p>Arzneimittel-Wechselwirkungen mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die über CYP2D6 und CYP3A4 metabolisiert werden</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.5, 5.2</p> <p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung, welche spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos empfehlen: Bei gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, welche vorwiegend über CYP2D6 (z. B. Thioridazin, Pimozid) oder CYP3A4 (z. B. Ciclosporin, Fentanyl) metabolisiert werden, insbesondere bei denjenigen mit geringer therapeutischer Breite, sind möglicherweise Dosisanpassungen dieser Arzneimittel notwendig (Fachinformation Abschnitt 4.5).</p> <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, welche über die Fachinformation hinausgehen: ärztliche Verschreibung erforderlich</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: keine</p>
<p>Phospholipidose</p>	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 5.3</p> <p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung, welche spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos empfehlen: keine</p> <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, welche über die Fachinformation hinausgehen: ärztliche Verschreibung erforderlich</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: keine</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine	
Kancerogenität	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 5.3</p> <p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung, welche spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos empfehlen: keine</p> <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, welche über die Fachinformation hinausgehen: ärztliche Verschreibung erforderlich</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: keine</p>
Sicherheitsprofil während Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.6, 5.3</p> <p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung, welche spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos empfehlen: Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen und die Anwendung in der Stillzeit sollte das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis berücksichtigen.</p> <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, welche über die Fachinformation hinausgehen: ärztliche Verschreibung erforderlich</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Für alle berichteten Schwangerschaften wird ein spezielles Schwangerschafts-Formblatt verwendet, um sicherzugehen, dass alle wichtigen Angaben festgehalten werden. Es werden Versuche unternommen, jegliche berichtete Schwangerschaft hinsichtlich ihres Ausgangs nachzuverfolgen.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: keine</p>
Langzeitsicherheit bei pädiatrischen Patienten	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.8</p> <p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung, welche spezifische klinische Maßnahmen zur Adressierung des Risikos empfehlen: keine</p> <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung, welche über die Fachinformation hinausgehen: ärztliche Verschreibung erforderlich</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Post-Authorization Safety Study</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: keine	
CYP: Cytochrom P450; SMQ: Standardized Medical Dictionary for Regulatory Activities Query		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurden der EPAR einschließlich seiner Anhänge sowie die Fachinformation von Berotrastat verwendet.



**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Medicines Agency (EMA) 2021. EPAR assesement report - Anhang II.
3. European Medicines Agency (EMA) 2021. EPAR assesement report.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Fachinformation hat den Stand: 30.04.2021 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Nicht zutreffend.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. BioCryst Ireland Limited 2021. Fachinformation Orladeyo 150 mg Hartkapseln; Stand: 30.04.2021.