



(21409) ORLADEYO, BioCryst Schweiz GmbH

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2022 (Arzneimittel beschwerdebela stet)

1 Zulassung Swissmedic

ORLADEYO wurde von Swissmedic per 7. Juni 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

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

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

Berotralstat ist ein Inhibitor von Plasma-Kallikrein. Plasma-Kallikrein ist eine Serinprotease, die hochmolekulares Kininogen (High-Molecular Weight Kininogen, HMWK) spaltet und somit Bradykinin freisetzt, einen starken Vasodilatator, der die Gefässpermeabilität erhöht. Bei Patienten mit HAE aufgrund eines Mangels oder einer Dysfunktion von C1-INH ist die normale Regulierung der Plasma-Kallikrein-Aktivität beeinträchtigt, was zu unkontrollierten Erhöhungen der Plasma-Kallikrein-Aktivität und der Bradykinin-Freisetzung führt und somit HAE-Attacken verursacht, die sich in Schwellungen (Angioödem) äussern.

Erkrankung

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene, autosomal-dominante genetische Störung, die durch unvorhersehbare, schwächende und potenziell lebensbedrohliche Schwellungsattacken im Bereich der Atemwege, der Extremitäten, des Gesichts oder des Magen-Darm-Trakts gekennzeichnet ist (Longhurst 2019; Nzeako 2001).

HAE-Attacken äussern sich als nicht-pruriginöse, subkutane Ödeme und können extrem schmerhaft sein (Longhurst 2019). Die Attacken sind oft unvorhersehbar und können, wenn sie unbehandelt bleiben, mehrere Tage andauern (Bernstein 2018; Zuraw 2008). Aufgrund der Seltenheit von HAE und ähnlicher Symptome wie bei anderen Erkrankungen, wie dem allergischen Angioödem oder der akuten Appendizitis, sind Fehldiagnosen und Verzögerungen bei der Diagnose häufig (Zanichelli 2016).

Darüber hinaus kann HAE tödlich sein, da unerwartete Schwellungsattacken im Bereich des Kehlkopfs auftreten und zur Erstickung führen können. Etwa 50% der Patienten erleiden mindestens einmal in ihrem Leben eine Kehlkopfattacke (Bork 2006). Die Spontanität und der unterschiedliche Schweregrad der HAE-Attacken stellen für HAE-Patienten eine erhebliche Belastung dar.

Standard of Care

Zu den Behandlungsmöglichkeiten für HAE gehören On-Demand-Therapien, Kurzzeitprophylaxe (STP) und Langzeitprophylaxe (LTP). Die On-Demand-Behandlung zielt darauf ab, eine laufende Attacke schnell zu beenden und Morbidität und Mortalität zu verhindern (Busse 2020). Die STP wird eingesetzt, wenn sich Patienten einer umfangreichen zahnärztlichen Behandlung oder invasiven medizinischen oder chirurgischen Eingriffen unterziehen und ein Risiko für einen Anfall nach dem Eingriff besteht (Zuraw 2008). LTP wird lebenslang eingesetzt, um die Häufigkeit und den Schweregrad von Anfällen zu minimieren (Longhurst 2019); zu den heute primär eingesetzten LTP-Optionen gehören C1-INH Ersatztherapie oder Kallikrein-Inhibitoren. Die aktuellen Leitlinien gehen davon aus, dass man nur mit einer wirksamen Prophylaxe die therapeutischen Ziele, die unter anderem ein "normales Leben" beinhalten, erreichen kann. Andere Optionen wie Androgene oder Fibrinolytika werden aufgrund des Nebenwirkungsprofils sowie limitierter Wirksamkeit von aktuellen Guidelines nicht mehr empfohlen.

Studie NCT 03485911 – Zuraw, B. (2020). Oral once-daily berotralstat for the prevention of hereditary angioedema attacks: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. J Allergy Clin Immunol, 148 (1), 164-72.

Die Wirksamkeit von Berotralstat wurde in der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie NCT 03485911 untersucht.

Diese Studie umfasste 120 Patienten (114 Erwachsene und 6 Kinder ab einem Alter von 12 Jahren) mit HAE Typ I oder II, bei denen innerhalb der ersten 8 Wochen der Einleitungsphase mindestens zwei vom Prüfarzt bestätigte Attacken aufgetreten sind und die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung eingenommen hatten. Neun Patienten waren im Alter von ≥ 65 Jahren.

Die Patienten wurden für die 24-wöchige Behandlungsphase in einen von drei parallelen Behandlungssarmen randomisiert, stratifiziert nach Attackenrate zu Studienbeginn und in einem Verhältnis von 1:1:1 (Berotralstat 110 mg, Berotralstat 150 mg oder Placebo).

Laryngeale Angioödems-Attacken in der Anamnese wurden bei 74% der Patienten berichtet, und 75% berichteten über eine frühere Anwendung einer Langzeitprophylaxe. Die mediane Attackenrate während der prospektiven Einleitungsphase (Basislinien-Attackenrate) betrug 2,9 pro Monat. Von den in die Studie aufgenommenen Patienten hatten 70% eine Basislinien-Attackenrate von ≥ 2 Attacken pro Monat.

Die Patienten setzten andere prophylaktische HAE-Arzneimittel vor Eintritt in die Studie ab; allerdings durften alle Patienten Rescue-Arzneimittel zur Behandlung von HAE-Durchbruchattacken anwenden. Bei mit Berotralstat behandelten Patienten wurden 51,4% der Durchbruchattacken mit C1-INH behandelt. Die gleichzeitige Anwendung von C1-INH und Berotralstat führte zu keinen identifizierbaren Nebenwirkungen.

ORLADEYO 150 mg führte gegenüber Placebo im Hinblick auf den primären Endpunkt in der Intent-to-treat(ITT)-Population über einen Zeitraum von 24 Wochen zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Rate der HAE-Attacken. Die prozentuale Reduktion der HAE-Attackenrate war bei ORLADEYO 150 mg im Vergleich zu Placebo grösser, unabhängig von der Attackenrate in der Einleitungsphase.

Ergebnis	Berotralstat 150 mg (n = 40)			Placebo (n = 40 ^a)
	Rate pro 28 Tage	Prozentuale Re- duktion gegen- über Placebo (95 %-KI)	p-Wert	Rate pro 28 Tage
HAE-Attackenrate	1,31	44,2 % (23,0, 59,5)	< 0,001	2,35

^a Ein Patient in der ITT-Analyse wurde zu Placebo randomisiert, aber nicht behandelt.

Die Reduktion der Attackenraten wurde über 24 Wochen hinweg aufrechterhalten. Von den Patienten, die 150 mg Berotralstat erhielten, hatten 58% eine Reduktion ihrer HAE-Attackenraten von $\geq 50\%$ gegenüber Studienbeginn, verglichen mit 25% der Placebo-Patienten.

Resultate zum sekundären Endpunkt Lebensqualität (QoL)

Der sekundäre Endpunkt des AE-QoL-Gesamtwerts verglichen mit Placebo war nicht signifikant: Least

Squares Mean (LSM) Unterschied zu Placebo: -2.77 Punkte (95% CI: -10.08 bis 4.53) in der 110-mg-Berotralstatgruppe ($p=0.453$) und -4.90 Punkte (95% CI: -12.23 bis 2.43) in der 150-mg-Berotralstatgruppe ($p=0.188$), jeweils verglichen mit Placebo.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Sicherheit von ORLADEYO wurde in klinischen Langzeitstudien bei 381 Patienten mit HAE (sowohl unkontrolliert und offen als auch placebokontrolliert und verblindet) untersucht.

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 gastrointestinale 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).

The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema (Maurer 2021)

Recommendation 14

We recommend that patients are evaluated for long-term prophylaxis at every visit, taking disease activity, burden, and control as well as patient preference into consideration.

96% agreement, evidence level D.

Recommendation 15

We recommend the use of plasma-derived C1 inhibitor as first-line long-term prophylaxis.

87% agreement, evidence level A

Recommendation 16

We recommend use of lanadelumab as first-line long-term prophylaxis.

89% agreement, evidence level A

Recommendation 17

We recommend the use of berotralstat as first-line long-term prophylaxis.

81% agreement, evidence level A

Taken together, this guideline recommends any of the three medications for the first-line long-term prophylactic treatment of patients with HAE-1/2, i.e., plasma-derived C1-INH, lanadelumab, berotralstat, based on the results of randomized controlled clinical trials. Where all three first-line LTP medications are available, the choice of which one to use should be made by shared decision making.

This guideline encourages studies that compare the efficacy and safety of first-line LTP medications and the identification of predictors of treatment responses. **Currently, there is not enough evidence to recommend any of these three treatment options over each other.** Where none of the three recommended first-line LTP treatments are available, efforts should aim to change this. Alternative options for LTP, in the absence of all three first-line LTP treatments, include the off-label use of intravenous recombinant C1-INH.

Recommendation 18

We recommend the use of androgens only as second-line long-term prophylaxis.

89% agreement, evidence level C

Long-term prophylaxis with antifibrinolytics

Antifibrinolytics such as tranexamic acid are not recommended for long-term prophylaxis.

UpToDate Stand 20. Januar 2022

Summary and recommendations

The options for long-term prophylaxis are regularly injected (intravenously or subcutaneously) plasma-derived C1-INH (pdC1-INH), lanadelumab (a monoclonal antibody to plasma kallikrein), berotralstat (an orally available plasma kallikrein inhibitor), attenuated androgens, and antifibrinolytics. Each agent has advantages and disadvantages. **The choice of which long-term prophylactic agent to use is**

influenced both by patient characteristics (age, gender, pregnancy/lactation) as well as regulatory requirements in different countries. There are few studies directly comparing the different therapies to each other.

For patients requiring prophylaxis for severe disease (ie, laryngeal attacks or frequent attacks of other types) we recommend pdC1-INH, lanadelumab, or berotralstat over other agents (Grade 1B).

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Die Wahl des zu verwendenden Langzeitprophylaktikums wird von Patientenmerkmalen (Alter, Geschlecht, Schwangerschaft/Stillzeit) beeinflusst. Gemäss den aktuellen Guidelines (WAO/EAACI Update 2021), welche unter Mitarbeit des Inselspitals Bern formuliert wurden, gibt es nicht genug Evidenz, um die vorgeschlagenen Erstlinien-Therapien (THAKZYRO [Lanadelumab] und ORLADEYO) objektiv zu vergleichen.

Die Zulassungsinhaberin hat im Rahmen der G-BA Verhandlungen eine systematische Recherche, nach für einen indirekten Vergleich in Frage kommenden Studien, durchgeführt. Es konnten jedoch keine, für einen indirekten Vergleich geeignete Studien, identifiziert werden.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Einmal täglich oral eingenommenes Berotralstat 150 mg reduzierte die Häufigkeit von HAE-Attacken im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit HAE signifikant. Die Verringerung der Attackenhäufigkeit wurde bereits im ersten Monat der Behandlung beobachtet.

Die HAE-Attackenrate über 24 Wochen (primärer Endpunkt) war bei Patienten, die Berotralstat 150 mg erhielten, signifikant niedriger (1.31 Attacken/Monat; $p < 0.001$; $n=40$) als bei Patienten, die Placebo erhielten (2.35 Attacken/Monat; $n=39$).

Die klinische Relevanz der Behandlung ist angesichts der fehlenden Auswirkungen auf die Lebensqualität bescheiden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Jede Hartkapsel enthält 150 mg Berotralstat (als Dihydrochlorid). Eine Packung enthält 28 Hartkapseln. Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 40 kg beträgt 150 mg Berotralstat einmal täglich. ORLADEYO ist nicht zur Behandlung akuter HAE Attacken vorgesehen.

Die ausschliesslich in Deutschland verfügbare Packung mit 98 Hartkapseln werde in der Schweiz nicht eingeführt. Eine entsprechende Anpassung der Swissmedic Fachinformation sei in Bearbeitung.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Both the main study BCX7353 302 and the supportive study (study 301) with same design in a smaller population conducted in Japan met the primary endpoint for the berotralstat 150mg dose.

However, the clinical relevance of the effect size is modest given the lack of impact on quality of life measures.

There is also a suspicion that the greater effect size seen for berotralstat 150 mg compared to the 110 mg dose may be driven by an imbalance of males/females across the treatment arms. The studied population consisted of type 1 and type 2 patients only. Considering available scientific knowledge, it was considered acceptable to extrapolate efficacy to other types and grant a broader indication as initially proposed by the applicant. There is very limited data in adolescents and there does not appear to be any difference in efficacy between adolescent and adult patients. There were no data in adolescents less than 40 kg, therefore there is no recommendation for use in this population.

From a safety perspective, berotralstat appears to have an acceptable safety profile. Most AEs were mild to moderate in severity, and recovery was documented. The overall rates for AEs and SAEs were

low and similar across all treatment arms. The commonest adverse reactions were headache, GI adverse events such as abdominal pain, diarrhoea, GI reflux and vomiting and liver dysfunction. The concerns regarding risk of QTc prolongation, have been addressed in the SmPC with appropriate warning to clarify this to prescribers. Hepatotoxicity has been identified as a potential risk in the summary of safety concerns in the RMP.

Cardiac effects were identified as a safety concern from nonclinical studies. While abnormalities in ECG morphology reported were of borderline clinical significance it is noted that in the exposure-response analysis, there was a statistically significant positive relationship between QTcF and Berotralstat concentration.

The elderly population appeared to have a worse safety profile perhaps due to underlying concomitant disease. No firm conclusion can be drawn. The safety profile in adolescents, although limited in terms of patient numbers to be conclusive, does not appear to highlight any different safety profile provided use is restricted to adolescent patients weighing 40 kg or more.

FDA

FDA Approves ORLADEYO (berotralstat) as the First Oral, Once-Daily Therapy to Prevent Attacks in Hereditary Angioedema Patients.

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG (13.09.2021)

Wahrscheinlichkeit und Ausmass des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Berotralstat zur routinemässigen Prävention wiederkehrender Attacken des HAE bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren im Vergleich zur zweckmässigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Berotralstat gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie (eine routinemässige Prophylaxe mit einem C1-Esterase-Inhibitor).

Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

GB-A (2. Dezember 2021)

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. April 2021):

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

Ausmass und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Berotralstat gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.**

NICE (Technology appraisal guidance 20. Oktober 2021)

Recommendations:

Berotralstat is recommended as an option for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema in people 12 years and older, only if:

a. they have at least **2 attacks per month**, and

b. it is **stopped if the number of attacks per month does not reduce by at least 50% after 3 months.**

It is only recommended if the company provides berotralstat according to the **commercial arrangement**.

Why the committee made these recommendations:

There are not many effective treatments available for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema. Clinical trial evidence suggests that berotralstat is effective at reducing the number of attacks per month compared with placebo.

Despite some uncertainty in the clinical evidence, berotralstat is considered cost effective for people who have at least 2 attacks per month, and if they stop having berotralstat if it has not reduced attacks enough after 3 months

HAS (Première évaluation 3. November 2021)

Avis favorable au remboursement uniquement comme traitement de 2ème intention pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus.

Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, naïfs de traitements préventifs de 1ère intention.

La Commission de la transparence considère qu'ORLADEYO (bérotralstat) **n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus, comme traitement de 2ème intention dans la prise en charge pour la prévention de routine des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire (AOH).

TLV

Vergütet wird nur die routinemässige Vorbeugung von wiederkehrenden Anfällen des hereditären Angioödems (HAE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren **mit schwerer Erkrankung und mindestens zwei HAE-Anfällen pro Monat. Nach sechsmonatiger Behandlung wird ORLADEYO nur für Patienten vergütet, deren Anfallshäufigkeit um mindestens 50% zurückgegangen ist.**

Medizinischer Bedarf

Trotz Fortschritten bei der HAE-Diagnosestellung und der Verfügbarkeit von verschiedenen HAE-Behandlungsoptionen zeigten die Ergebnisse einer Patientenbefragung (Mendivil 2021), dass Patienten Attacken von mittlerer bis schwerer Intensität erleiden, selbst wenn sie eine Langzeitprophylaxe (LTP) anwenden. In den Ländern, die an dieser Umfrage teilnahmen (Australien, Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Spanien, Schweiz und Vereinigtes Königreich), stellte HAE eine erhebliche Belastung für die betroffenen Personen dar, einschliesslich eines hohen Masses an Angstzuständen und Depressionen sowie einer Beeinträchtigung der Produktivität, selbst wenn die Patienten keine Attacke hatten. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Versorgung von Patienten mit HAE weiterhin verbessert werden muss.

Derzeit verfügbare Behandlungen wie Androgene haben unerwünschte Wirkungen und mehrere Kontraindikationen, Antifibrinolytika haben geringe Wirksamkeitsraten und werden entsprechend von den Guidelines nicht empfohlen. C1-INH- und Kallikrein-Inhibitoren müssen intravenös (IV) oder subkutan verabreicht werden, was einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben kann. Trotz der heute verfügbaren Langzeitprophylaxen kommt es immer wieder zu Durchbruchsattacken, so dass die Patienten On-Demand-Behandlungen in Anspruch nehmen müssen.

In der Schweiz ist TAKHZYRO (Lanadelumab) aktuell das einzige ausschliesslich für die Langzeitprophylaxe zugelassene Medikament. TAKHZYRO wird alle 2 Wochen als subkutane Injektion angewendet, während ORLADEYO als Kapsel einmal täglich eingenommen wird.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) mit CINRYZE:

Präparat	Packung / Dosisstärke	FAP	Dosierung	Kosten 28 Tage [Fr.]
CINRYZE	Durchstf 2 Stk., 500IE	1'382.03	2mal pro Woche 1000 IE	11'056.24
			TQV-Niveau	11'056.24

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 2. Juni 2022, Preisen aus 6 Referenzländern (A, D, DK, F, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.26/GBP, Fr. 0.1454/DKK und Fr. 0.1066/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
28 Hartkapseln, 150 mg	Fr. 14'457.04

- APV (14'457.04) und TQV (11'056.24) werden je hälftig gewichtet,

- zu Preisen von:

	FAP	PP
28 Hartkapseln, 150 mg	Fr. 12'756.64	Fr. 13'321.55

- mit einer Limitierung:

„Nach Kostengutsprache des Krankenversicherers mit vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

ORALDEYO wird vergütet als Monotherapie bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren zur routinemässigen Prävention wiederkehrender Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung erfolgt ausschliesslich über eines der folgenden Zentren: Universitätsspital Zürich, Inselspital Bern, Universitätsspital Basel, CHUV, HUG, Kantonsspital Luzern, Kantonsspital Aarau und Kantonsspital St. Gallen.“,

- ohne Auflagen.